

UNIVERSITA' DI PISA



**DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE
TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELLA TC A DOPPIA ENERGIA
NELLA DIAGNOSI DI EPATOCARCINOMA: CORRELAZIONE
ANATOMO-PATOLOGICA SU FEGATI ESPIANTATI**

Relatore

Chiar.mo Prof. Carlo Bartolozzi

Candidato

Antonio Boccuzzi

Anno Accademico 2013/2014

A mio padre

Sommario

Riassunto Analitico	1
Capitolo 1: EPATOCARCINOMA	4
1.1 Epidemiologia e fattori di rischio	4
1.2 Prevenzione	6
1.3 Anatomia Patologica	8
1.4 Sorveglianza e algoritmo diagnostico.....	12
1.5 Stadiazione e prognosi.....	16
1.6 Opzioni terapeutiche.....	20
Tabelle	44
Capitolo 2: DIAGNOSI DI EPATOCARCINOMA	47
2.1 Aspetti clinici.....	47
2.2 Diagnosi radiologica.....	48
2.2.1 Ecografia.....	49
2.2.2 Tomografia Computerizzata	53
2.2.3 Risonanza Magnetica.....	55
2.3 Nuovi strumenti diagnostici.....	57
2.3.1 Imaging RM in diffusione (Diffusion-Weighted Imaging, DWI)	58
2.3.2 RM con mezzi di contrasto epatospecifici	59
2.3.3 PET/TC.....	60
2.3.4 TC a doppia energia ed imaging spettrale	61
Capitolo 3: STUDIO CLINICO	70
3.1 Scopo della tesi.....	70
3.2 Materiali e Metodi	70
3.3 Risultati.....	77
3.4 Discussione.....	79
Tabelle	85
Figure.....	87
Bibliografia.....	I

Indice delle Figure

Figura 1: Algoritmo diagnostico HCC (Linee Guida EASL, 2005).....	15
Figura 2: Sistema stadiativo BCLC	18
Figura 3: Algoritmo diagnostico HCC (Linee Guida EASL, 2005).....	50
Figura 4: Curva di attenuazione dei materiali.....	64
Figura 5: Misurazione del rapporto contrasto-rumore (CNR).....	87
Figura 6: Paziente con singolo nodulo di HCC nel VII segmento epatico	88
Figura 7: Confronto tra curve ROC (metodo di DeLong)	89

Indice delle Tabelle

Tabella 1: Classificazione formulata dall'International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia (ICGHN, 2009).....	44
Tabella 2: Classificazione di Okuda.....	44
Tabella 3: Classificazione CLIP	45
Tabella 4: Classificazione Child-Pugh	45
Tabella 5: Classificazione TNM-7 per HCC	45
Tabella 6: Stadiazione basata sul TNM-7 a fini prognostici	46
Tabella 7: Punteggi assegnati per qualità delle immagini e detezione delle lesioni	85
Tabella 8: Accuratezza diagnostica	86

Riassunto Analitico

Scopo

Valutare la qualità e l'accuratezza nella diagnosi di epatocarcinoma (HCC) delle diverse modalità di visualizzazione (immagini policromatiche, monocromatiche a 70keV e "iodio-acqua") ottenibili con TC a doppia energia (DECT) e imaging spettrale in pazienti cirrotici sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (TOF).

Materiali e Metodi

Sono stati retrospettivamente identificati i pazienti cirrotici sottoposti a TOF < 120 giorni dopo esecuzione di indagine DECT quadrifasica, con acquisizione in imaging spettrale nella fase di acquisizione arteriosa parenchimale. Le tre serie di immagini (policromatica, monocromatica 70keV e "iodio-acqua") ottenute dopo imaging spettrale sono state retrospettivamente valutate in termini di qualità (scala 1-5), numero di HCC identificati (secondo criteri AASLD) e livello di detezione dei noduli di HCC (scala 1-3). Nel contesto delle lesioni è stato calcolato il rapporti contrasto-rumore (CNR) delle tre serie di immagini. I risultati della valutazione retrospettiva sono stati paragonati con i rilievi anatomico-patologici su fegato espantato per valutare sensibilità, specificità, valori predittivi e accuratezza diagnostica delle tre serie di immagini.

Risultati

Sono stati inclusi 35 pazienti (maschi/femmine: 28/7; età media $53,9 \pm 9$ anni), per un totale di 23 noduli di HCC identificati in 18 pazienti (51,4%) all'esame anatomo-patologico (diametro massimo medio $20,4 \pm 8,9$ mm, range 11-44 mm). Il tempo medio tra esame TC e TOF è stato di $66,3 \pm 39,7$ giorni (range, 6-120). La dose radiante media della acquisizione in imaging spettrale è stata di $530,4 \pm 104$ mGy*cm (range, 315-891 mGy*cm). Le immagini monocromatiche sono risultate di qualità superiore ($1,11 \pm 0,40$) rispetto alle immagini policromatiche ($1,2 \pm 0,58$) e "iodio-acqua" ($1,17 \pm 0,38$) in assenza di differenze statisticamente significative. Il punteggio relativo alla detezione delle lesioni è risultato sovrapponibile per le immagini monocromatiche ($1,23 \pm 0,56$) e "iodio-acqua" ($1,23 \pm 0,44$) e lievemente superiore per le immagini policromatiche ($1,59 \pm 0,79$). Il CNR medio è stato di $2 \pm 0,9$ per le immagini policromatiche, $2,8 \pm 1,5$ per le monocromatiche e $4,5 \pm 3,5$ per le immagini "iodio-acqua". Tale progressivo incremento è risultato statisticamente significativo ($P < .05$). La sensibilità e la specificità nella diagnosi di HCC per nodulo e per paziente sono stati del 73,9% e 72,2% e 88,9% e 94,1% per le immagini policromatiche (AUC 0,81-0,84), 82,6% e 83,3% e 88,9% e 94,1% per le serie monocromatiche (AUC 0,85-0,89) e 87% e 88,9% e 94,4% e 100% per le serie "iodio-acqua" (AUC 0,90-0,95). In particolare, l'accuratezza

diagnostica delle serie “iodio-acqua” è risultata statisticamente superiore rispetto a quella della serie policromatica ($P=0,04$ nell’analisi per nodulo e $P=0,036$ nell’analisi per pazienti).

Conclusioni

La DECT con acquisizione in imaging spettrale fornisce immagini ad elevata qualità diagnostica. In particolare, le immagini “iodio-acqua” ottenute dall’imaging spettrale consentono di incrementare la sensibilità e la specificità della metodica nella diagnosi di HCC, grazie all’elevato CNR.

Capitolo 1: EPATOCARCINOMA

1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la patologia maligna primitiva più frequente del fegato (80-90%); ha un'incidenza su base mondiale di circa 750.000 nuovi casi per anno con un elevato tasso di mortalità. Nel mondo rappresenta la seconda causa di morte per neoplasia maligna negli uomini, e, la sesta nelle donne [1] [2]. La sua incidenza, subisce notevoli variazioni in relazione all'area geografica considerata: negli Stati Uniti, in Australia e nel Nord Europa è inferiore a 5 casi/100.000 abitanti, mentre risulta molto elevata in Africa ed Asia con una incidenza di 20-28 casi/100.000 abitanti [3]. In Italia la morbilità per HCC è di 10-12 nuovi casi/100.000 abitanti/anno con mortalità annua di 8 decessi/100.000 abitanti [4]. L'incidenza di HCC aumenta progressivamente con l'età, tuttavia, mentre nei paesi ad alta incidenza, l'età media al momento della diagnosi avviene nella terza decade di vita, in altre nazioni è posticipata alle due o tre decadi successive.

La variazione di frequenza geografica è in relazione alla diversità dei fattori eziologici implicati (genetici, alimentari ed infettivi). In generale, il fattore di rischio più significativo è la cirrosi epatica, specie se secondaria ad

infezioni virali o ad abuso di alcol. Fattori di rischio di minore importanza sono l'emocromatosi, la cirrosi biliare primitiva, il deficit di α 1-antitripsina e l'esposizione a sostanze tossiche come l'arsenico, il cloruro di vinile e l'aflatossina B1.

In Africa ed in Asia Meridionale l'Aflatossina B1 e l'infezione da HBV alla nascita o nei primi anni di vita rappresentano i principali fattori di rischio nello sviluppo di HCC. In questi casi la neoplasia si sviluppa in giovane età ed in assenza di cirrosi.

In Giappone, Egitto e Sud Europa è l'HCV a svolgere un ruolo predominante; in questo caso l'HCC si sviluppa in età più avanzata ed in soggetti cirrotici o con fibrosi in stadio avanzato.

Nell'Europa centrale e del nord i principali fattori di rischio sono rappresentati dall'infezione da HCV e dall'abuso di alcool.

McGlynn et al. sostengono che nei prossimi anni diminuirà l'incidenza di HCC per infezione da HCV o abuso di alcool; mentre l'obesità e il diabete potrebbero essere i fattori di rischio più importanti [5].

La diversa distribuzione dei fattori di rischio e i differenti meccanismi eziopatogenetici, giustificano la variabilità di tale neoplasia sia nell'incidenza che nella presentazione clinica. A tale proposito, si rileva una differenza significativa nel momento della diagnosi tra i paesi a bassa e

ad alta incidenza; infatti, mentre nei paesi a bassa incidenza l'HCC è individuato frequentemente in fase asintomatica in ragione dei routinari controlli strumentali cui vengono sottoposti i pazienti a rischio. Nei paesi ad alta incidenza la diagnosi è spesso più tardiva, per l'assenza di controlli regolari e per la precocità delle condizioni di rischio, ne consegue, quindi, riscontro di HCC infiltrante o in fase avanzata.

1.2 Prevenzione

Una priorità per la Sanità Pubblica è di diminuire l'incidenza e la mortalità di questo tumore. Il miglior metodo è la prevenzione dei principali fattori di rischio per HCC e la sorveglianza dei pazienti ad alto rischio.

La principale causa di HCC, nello scorso secolo, è stata l'infezione da HBV, il suo effetto dominante, oggi, è diminuito in relazione alla sempre più diffusa vaccinazione in tutto il mondo [5]. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in alcuni paesi ad alta incidenza, dove la vaccinazione nei bambini ha portato ad un decremento drastico della neoplasia; un risultato estremamente positivo in termini di rapporto costo/beneficio [6]. In Taiwan, ad esempio, il vaccino contro HBV fu introdotto nei neonati di madre HBsAg-positive insieme ad una iniezione di immunoglobuline circa 20 anni fa. Da allora l'incidenza di HCC nei bambini tra 6 e 14 anni è diminuita del 65-75% [7].

In altre aree geografiche dove l'incidenza dell'HCC è correlata all'abuso di alcool ed all'infezione da HCV, (per il quale non è ancora disponibile vaccinazione) la misura preventiva è volta all'individuazione precoce dei soggetti a rischio ed alla prevenzione e cura dell'infezione virale e all'uso smodato di alcool.

A tale proposito, oltre alla vaccinazione, anche la terapia antivirale è un'importante arma nella prevenzione dell'HCC virus-indotto. Infatti, in questi pazienti i principali fattori di rischio per la progressione tumorale sono la presenza di fibrosi o cirrosi epatica avanzata e l'elevata carica virale [8]. La terapia antivirale consigliata nelle attuali linee guida è in grado di eradicare o almeno ridurre la viremia nei pazienti HBV o HCV positivi, pur non eliminando completamente il rischio di HCC, lo riduce fortemente.

Per quanto riguarda HBV, i due principali studi effettuati sull'argomento suggeriscono che c'è una riduzione nel rischio di HCC utilizzando sia l'Interferone [9] che la Lamivudina [10]. Invece per l' HCV negli ultimi tempi si sta facendo strada il Sofosbuvir, nuovo farmaco che promette di contrastare l'infezione nei pazienti, purchè usato in combinazione con l'Interferone peghilato e/o la Ribavirina. Limite di tale farmaco è quello di agire su un ristretto numero di genotipi. [11].

Nei pazienti con epatite C cronica, ma senza cirrosi, la terapia con Interferone oltre a ridurre la viremia è in grado di ridurre il rischio di HCC; ma, una volta che la cirrosi si è instaurata il mantenimento della terapia

antivirale non è più efficace, quindi, non previene progressione verso la malignità [12].

Occorre adattare alle diverse tipologie di pazienti le misure preventive adeguate. Ad esempio: nel mondo occidentale la prevenzione primaria dell'HCC è indicata nei pazienti cirrotici o con fibrosi avanzata. È, quindi, rilevante l'impiego di uno screening per malattie epatiche e la ricerca di metodi non invasivi validati per la diagnosi di cirrosi epatica, che continua ad essere una patologia sotto-diagnosticata.

1.3 Anatomia Patologica

Lo sviluppo di una neoplasia nel contesto di un fegato cirrotico è un processo molto lungo, caratterizzato dal progressivo accumulo di mutazioni genetiche, che portano alla crescita anomala e alla trasformazione maligna degli epatociti fino all'invasione vascolare e alla formazione di metastasi a distanza [13].

Differenti tipi di noduli possono essere individuati in un fegato cirrotico. Nel corso degli anni sono state proposte numerose classificazioni e molti studi sono stati pubblicati sulle nodularità precancerose insorte nell'ambito di parenchimi cirrotici. Al fine di ottenere un generale ed aggiornato consenso internazionale sulle diagnosi istopatologiche delle lesioni nodulari epatiche nell'ambito di un parenchima cirrotico, una nuova classificazione è stata elaborata e redatta dall'International Consensus

Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN, 2009) [Tabella 1] [14].

In base a tale classificazione, si considerano le seguenti forme nodulari:

- nodulo displasico di basso grado (LGDN)
- nodulo displasico di alto grado (HGDN)
- HCC (suddiviso, a sua volta in HCC ben differenziato e moderatamente differenziato).

Nodulo displasico di basso grado - LGDN

Per LGDN si intende una nodularità che macroscopicamente ben si distingue rispetto al parenchima circostante, grazie alla presenza di tralci fibrosi periferici, esiti di processi di cicatrizzazione particolarmente frequenti nell'ambito dei parenchimi cirrotici.

A livello microscopico, si rileva un modesto incremento della densità cellulare; gli epatociti non presentano atipie cellulari né alterazioni strutturali differenti da quelle osservate nell'ambito delle nodularità rigenerative.

Da un punto di vista di apporto vascolare, sono talvolta presenti arterie spaiate in piccolo numero; la funzione biliare è conservata sia in senso metabolico intracellulare, sia in senso escretivo a livello del canalicolo biliare, ancora ben rappresentato nell'ambito di tali nodularità.

Nodulo displasico di alto grado - HGDN

Con la definizione di HGDN si identifica una nodularità a carattere nettamente o vagamente nodulare; tali noduli, a differenza di quanto accade per i LGDN, non presentano esiti cicatriziali peri-nodulari.

Dal punto di vista microscopico, gli HGDN sono caratterizzate da epatociti con atipie, comunque insufficienti per porre diagnosi di HCC.

Generalmente, l'atipia più frequentemente osservata nell'HGDN consiste nella presenza di "piccole cellule", (meglio conosciuta come displasia a piccole cellule) ovvero la presenza di epatociti di dimensioni ridotte rispetto alla normale filiera cellulare.

Variazioni a grandi cellule possono essere o non essere presenti nell'ambito di un HGDN. Attuale criterio di distinzione tra HGDN e franco HCC è rappresentato dall'assenza di invasione stromale.

Sebbene nell'ambito degli HGDN sia presente un numero variabile di "unpaired arteries", maggiore di quanto non riscontrato nei LGDN, tale percentuale risulta comunque inferiore rispetto a quella apprezzabile nell'ambito dei noduli francamente carcinomatosi. L'incremento della componente arteriolare risulta essere il responsabile della maggiore vascolarizzazione di tali nodularità rispetto al parenchima circostante, causa di fenomeni di ipervascolarizzazione alle metodiche di imaging dinamico. In ogni caso, negli HGDN non sono evidenti gli shunt artero-

venosi che rappresentano invece un elemento istologico tipico per la diagnosi di HCC.

Epatocarcinoma - HCC

Allo stato dell'arte, la diagnosi di HCC si basa, da un punto di vista microscopico, su alcuni cardini quali:

- incremento della densità cellulare intra-nodulare maggiore di due volte rispetto al parenchima circostante, con un aumento del rapporto nucleo/citoplasma e un pattern cellulare trabecolare sottile e irregolare;
- tratti portali di numero variabile all'interno dei noduli;
- pattern pseudo-ghiandolare delle cellule intra-nodulari;
- presenza di arterie spaiate in numero variabile.

A differenza di quanto accade in neoplasie di altra origine tissutale, l'attività mitotica e l'atipia cellulare non sono particolarmente significativi per porre diagnosi di HCC. Per tali motivi, nonostante i molteplici aggiornamenti e le varie rivisitazioni delle classificazioni proposte, a tutt'oggi non esiste un consenso unanime tra i patologi riguardo la diagnosi differenziale tra HGDN e HCC. Tale dato comporta quindi la presenza di una zona grigia nella diagnosi differenziale tra forme oramai evolute in senso maligno, seppur molto ben differenziate e forme pre-maligne di alto grado.

1.4 Sorveglianza e algoritmo diagnostico

Le procedure di sorveglianza clinico-strumentali hanno il duplice scopo di ridurre la mortalità malattia-specifica e di aumentare la sopravvivenza attraverso la diagnosi precoce della malattia in esame, in modo da fornire al paziente la miglior strategia terapeutica. Il processo di sorveglianza comprende anche il decidere a quale livello di rischio di HCC è opportuno far scattare la sorveglianza, qual è il test di screening più indicato e con quale frequenza deve essere applicata (intervallo di sorveglianza).

Sono stati pubblicati diversi modelli decisione/costo-efficacia per la sorveglianza dell'HCC [15].

Le linee guida della American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) raccomandano la sorveglianza nei pazienti cirrotici per qualsiasi causa, utilizzando la sola ecografia addominale ad intervalli di 6 mesi come tecnica di screening.

Secondo la European Association for the Study of the Liver (EASL) la popolazione target ideale sarebbe composta da pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh senza comorbidità gravi, escludendo i pazienti che non potrebbero beneficiare di terapie curative.

Secondo la Asian Pacific Association for the Study of the Liver i pazienti candidati alla sorveglianza dovrebbero essere i pazienti cirrotici con HCV e

HBV e la combinazione di ecografia e AFP dovrebbe essere compiuta ogni 6 mesi.

Infine, in contrasto con le precedenti, la National Cancer Institute sottolinea la necessità di ulteriori dati affinché possa essere davvero considerato importante il ruolo della sorveglianza nel diminuire la mortalità per HCC.

Per quanto riguarda i test di screening per i pazienti ad alto rischio di HCC, la sorveglianza con il dosaggio dell'alfafetoproteina sierica (α FP) e l'esame ecografico ogni 6-12 mesi è consigliata da molti autori [16] [17] e dalle linee guida di numerosi paesi, tra cui l'American Association for the Study of Liver Diseases [18] e l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [19].

L'efficacia di questa sorveglianza è però controversa. Mentre uno studio randomizzato di circa 19.000 pazienti cinesi HBV positivi ha dimostrato che grazie al controllo semestrale con α FP ed ecografia è stata ottenuta una diminuzione del tasso di mortalità per HCC del 37%, altri studi effettuati sempre in Cina, non hanno dato gli stessi risultati [17].

I livelli di α FP, così come quelli delle transaminasi, aumentano sia in caso di patologie epatiche aspecifiche che nell'HCC ma, in quest'ultimo caso, l'incremento dell' α FP è in genere molto più cospicuo. Attualmente, però non esiste un preciso valore soglia che consenta di stabilire se un paziente sia o meno affetto da HCC [20]. Il dosaggio dell' α FP viene utilizzato anche come indice di risposta alla terapia e come indice di recidiva di malattia.

Tuttavia, il dosaggio di questo marcatore ha valore diagnostico solo nel caso in cui in un paziente cirrotico, in presenza di nodulo epatico, si eleva al di sopra di 200ng/mL [21].

Recenti studi hanno preso in considerazione altri biomarcatori come la des-gamma-carbossi-protrombina, ma, non è stato riscontrato nessun vantaggio nell'uso combinato dei due marcatori rispetto alla sola α FP e quindi il dosaggio di questa proteina non è consigliato [22].

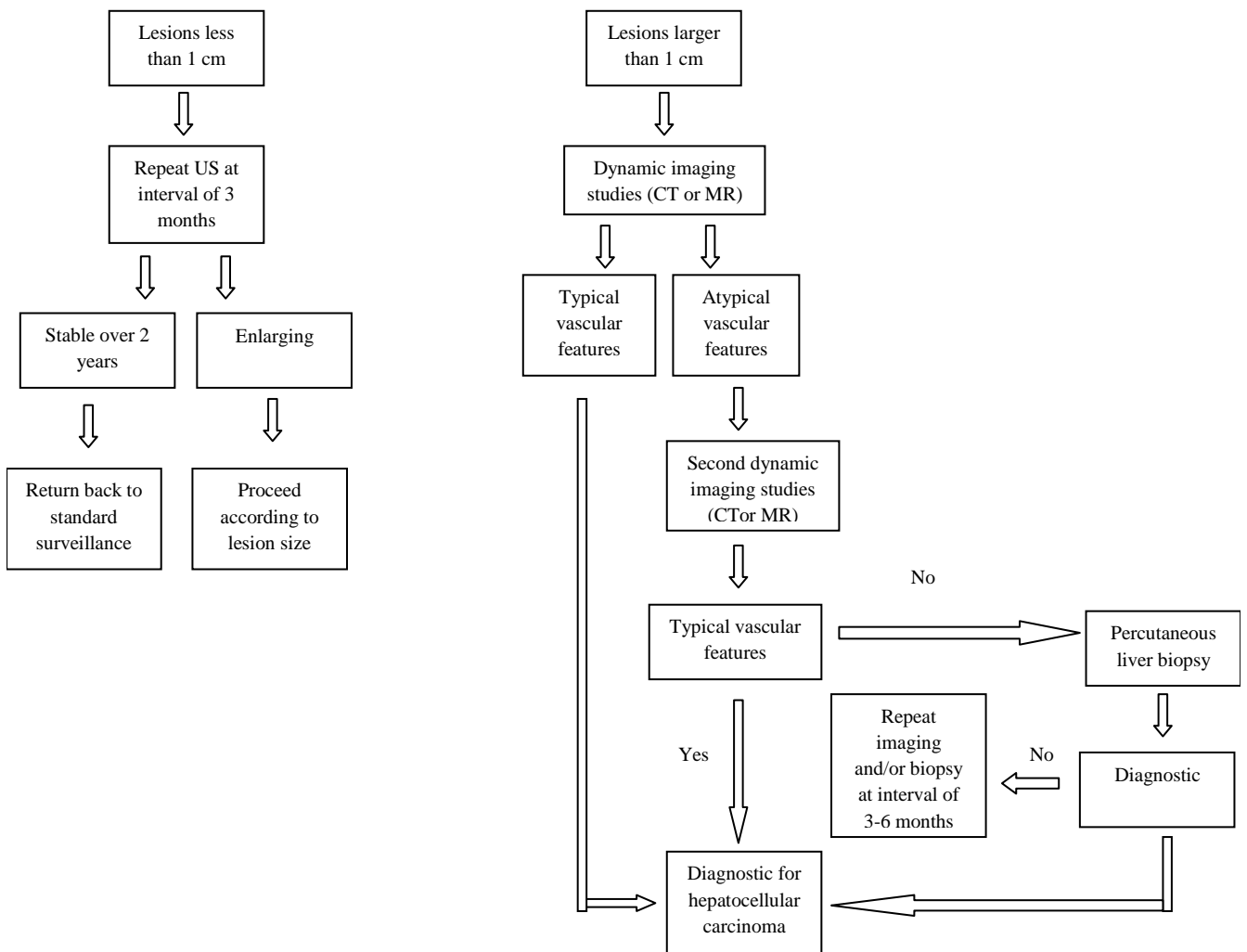
In conclusione si può affermare che, mentre il dosaggio dell'AFP è stato abbandonato come metodo di screening e mantiene esclusivamente un ruolo nell'individuare i pazienti ad alto rischio e nell'attivare un programma diagnostico non invasivo quando risulta marcatamente elevato, l'ecografia rimane, tra le metodiche di imaging, l'unica che può essere utilizzata per lo screening. Infatti, nonostante i noti limiti legati alla dipendenza dall'operatore e alla possibile difficoltà di interpretazione correlate alle caratteristiche del paziente (obesità) o del tumore (isoecogenicità), alla localizzazione della lesione (area sub-diaframmatica) ed all'aspetto del restante parenchima (pattern disomogeneo nella steatosi o nella cirrosi epatica macronodulare), l'ecografia è in grado di riconoscere un HCC prima del diametro critico di 3cm in più dell'85% dei casi [23].

Nei diversi studi, gli intervalli di sorveglianza variano da 3 mesi ad 1 anno, ma, sulla base dei dati di accrescimento tumorale, sembra adeguato un intervallo di 6 mesi. Infatti, il tempo che una lesione neoplastica impiega a

divenire evidenziabile strumentalmente, cioè il tempo di evidenza clinica del tumore (diametro di almeno 2cm) è compreso tra i 4 e i 12 mesi [24], con un tempo medio di raddoppiamento del tumore di 117 giorni [25].

In presenza di un nodulo sospetto individuato all'ecografia, l'iter comunemente applicato nella scelta dei successivi steps diagnostici è generalmente quello suggerito nelle Linee Guida di riferimento, stilate nel 2005 dalla EASL [26] , secondo il seguente algoritmo che verrà illustrato in dettaglio nel capitolo 2 dedicato alla diagnosi radiologica dell'HCC.

Figura 1: Algoritmo diagnostico HCC (Linee Guida EASL, 2005)



1.5 Stadiazione e prognosi

Lo scopo della stadiazione delle neoplasie è di suddividere i pazienti in gruppi distinti in base all'aspettativa di sopravvivenza, al fine di individuare la strategia terapeutica più appropriata. A differenza della maggior parte delle altre neoplasie, per le quali i sistemi di stadiazione sono ben codificati ed universalmente accettati, nell'HCC i sistemi proposti sono molteplici e non condivisi universalmente. Una delle ragioni che rende difficoltosa la stadiazione dell'HCC è legata al fatto che nella quasi totalità dei casi questa neoplasia insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica. Pertanto la stadiazione non può non tenere conto della severità della patologia sottostante, che il più delle volte è l'elemento condizionante la prognosi.

Il primo sistema di classificazione più completo fu proposto da Okuda nel 1985 [27]; esso includeva variabili che valutano la funzione epatica in associazione alle dimensioni del tumore [Tabella 2]. In questo sistema, però, importanti parametri come l'unifocalità o la multifocalità del tumore, l'invasione vascolare e la presenza di localizzazioni extraepatiche non sono inclusi. Nel tempo sono state redatte altre classificazioni ognuna con vantaggi e limiti, come ad esempio la stadiazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) o il TNM.

La stadiazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [Tabella 3] [28] è stata creata utilizzando un campione di 435 pazienti con l'intento di superare le classificazioni precedenti rispetto alle quali il CLIP ha dimostrato maggior accuratezza e maggiore capacità di discriminare gruppi omogenei di pazienti, basandosi su 4 parametri: classe Child-Pugh [Tabella 4] numero noduli, livello di alfafetoproteina e presenza di trombosi venosa portale. [29].

Altro sistema di stadiazione per l'HCC è il sistema TNM [Tabelle 5,6] [30] che, giunto alla sua settima revisione, rappresenta il sistema prognostico più valido in pazienti operati ma ha come limite principale di non includere parametri di funzionalità epatica e di non essere applicabile in pazienti non candidati alla chirurgia visto che richiede la ricerca di invasione microvascolare sul pezzo operatorio. Tuttavia oggi è presente anche una sua rivisitazione che consiste nella classificazione TNM-7 modificata che si propone di migliorare l'accuratezza prognostica [31]

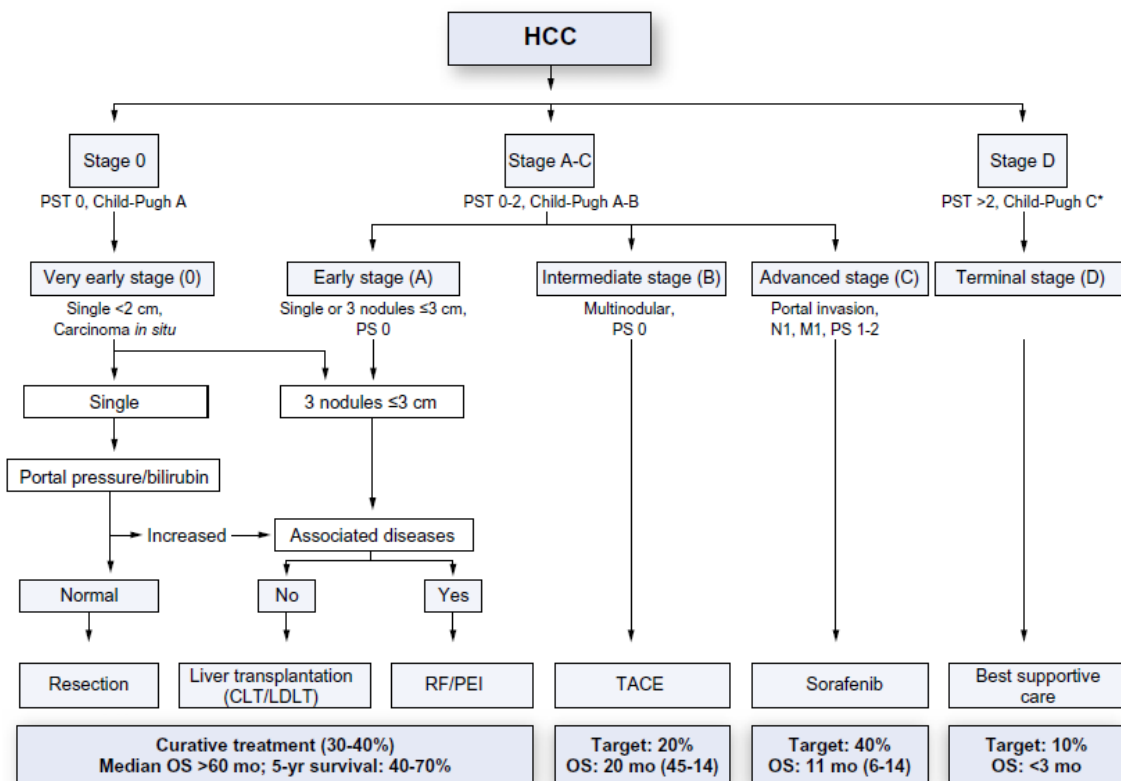
Ulteriori sistemi stadiativi sono il CUPI (Chinese University Prognostic Index) [32] ed il JIS (Japanese Integrated Score) [33], ampiamente utilizzati nei paesi asiatici ma poco applicati nei paesi occidentali.

Attualmente la stadiazione più utilizzata, sia dal gruppo Europeo che dal gruppo Americano per lo studio della patologia epatica [3] [26] è la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [34] che si basa sulla sintesi dei risultati di numerosi studi effettuati su gruppi di pazienti omogenei per caratteristiche

tumorali. La BCLC [Figura 2] utilizza variabili correlate al performance status (PST) del paziente, al numero e dimensioni dei noduli, alla presenza di sintomi clinici ed alla funzionalità epatica delineando cinque stadi, a cui vengono applicati diversi protocolli terapeutici. Per valutare la gravità e la prognosi dell'epatopatia di base, la BCLC si basa sulla classificazione di Child-Pugh [Tabella 4], che a sua volta valuta cinque parametri clinici: bilirubina, INR, albumina, ascite ed encefalopatia.

Sebbene suscettibile di miglioramenti, la BCLC rappresenta un valido strumento per indirizzare il paziente all'opzione terapeutica più appropriata e per fornire una stima di sopravvivenza.

Figura 2: Sistema stadiativo BCLC



Lo **Stadio molto precoce (STADIO 0)** comprende pazienti con funzionalità epatica completamente conservata e un singolo nodulo di HCC inferiore a 2 cm, con caratteristiche istologiche di tumore ben differenziato; in questo gruppo di pazienti è particolarmente indicata la resezione chirurgica. Nel caso in cui si abbia un rialzo di bilirubina o di pressione portale può essere altresì consigliato il trapianto (in assenza di altre malattie associate) o l'ablazione a RF.

Lo **Stadio precoce (STADIO A)** della malattia comprende pazienti con un nodulo di HCC singolo o fino a 3 noduli di dimensioni inferiori a 3cm, funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A e B), e buon performance status del paziente (PST 0). Questi pazienti possono essere efficacemente sottoposti a trattamenti curativi, quali la resezione, il trapianto di fegato o l'ablazione percutanea con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 70%.

Lo **Stadio intermedio (STADIO B)** è costituito da pazienti in Child-Pugh A o B, asintomatici (PST 0), con HCC esteso/multifocale in assenza di invasione macrovascolare o diffusione extraepatica. La sopravvivenza fra questi pazienti in stadio intermedio è risultata essere, secondo uno studio di *Llovet et al.*, dell'80%, 65% e 50% rispettivamente ad 1, 3 e 5 anni. Questi sono i candidati ideali per la chemioembolizzazione intrarteriosa (TACE).

I pazienti lievemente sintomatici (PST 1-2), in classe C di Child-Pugh e/o con invasione vascolare o diffusione extraepatica rientrano nella **Fase avanzata (STADIO C)**, la loro sopravvivenza è stata stimata del 29%,

16% e 8% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni [35]. In tale fase, secondo studi recenti, appare indicato il trattamento con Sorafenib, che è in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza.

Infine i pazienti con tumore esteso, grave deterioramento fisico (PST > 2) e/o importante compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) sono considerati allo **Stadio terminale (STADIO D)**. La loro sopravvivenza mediana è inferiore a tre mesi e la terapia sintomatica di supporto è l'unico trattamento possibile.

Il sistema BCLC è particolarmente efficace nella selezione dei pazienti con HCC in stadio precoce che vanno incontro a trattamento curativo, quale la resezione chirurgica, il trapianto epatico o le terapie ablativo locali. Secondo *Befeler et al.* [36] tale sistema di stadiazione risulta tuttavia inefficace per le altre classi; ad esempio non indica chiaramente se i pazienti in classe C di Child-Pugh con piccoli HCC siano candidati o meno al trapianto e non differenzia in maniera esaustiva i pazienti di classe B da quelli di classe C.

1.6 Opzioni terapeutiche

La scelta sulla strategia terapeutica da adottare nel paziente con HCC si basa attualmente sulle linee guida della European Association for the Study of the Liver del 2000 (EASL) [3] e sulla stadiazione BCLC [37]. Secondo tale algoritmo, i pazienti con HCC in stadio precoce possono beneficiare di

trattamenti curativi (resezione epatica, trapianto di fegato, ablazione percutanea a radiofrequenza o talora alcolizzazione), mentre nel caso di HCC allo stadio intermedio o avanzato i pazienti possono essere sottoposti solo a trattamenti palliativi (TACE e Sorafenib).

Complessivamente, dunque, le opzioni terapeutiche validate da studi scientifici e globalmente accettate e raccomandate nelle linee guida sono cinque: la resezione epatica, il trapianto di fegato, l'ablazione percutanea, la TACE ed il Sorafenib.

Oltre a queste cinque opzioni, esistono altre terapie che sono attualmente in sperimentazione e che necessitano di ulteriori studi per provare la loro superiorità o almeno la non inferiorità rispetto ai trattamenti ad oggi raccomandati. Fanno parte di questa categoria la radioembolizzazione con Itrio-90, la radioterapia stereotassica e la chemioterapia sistemica adiuvante dopo resezione [38].

Trattamenti curativi

Si calcola che al momento della diagnosi, circa il 30-40% dei pazienti con HCC nel mondo occidentale possano beneficiare di trattamenti curativi [39]; in Giappone tale percentuale raggiunge il 60-90% [40] grazie alla diffusione dei programmi di sorveglianza. Studi di coorte non randomizzati riportano tassi di sopravvivenza a 5 anni del 60-70% in pazienti

accuratamente selezionati sottoposti a trattamento curativo, con risultati sostanzialmente sovrapponibili per la resezione epatica, il trapianto ortotopico di fegato ed i trattamenti ablativi percutanei (termoablazione a radiofrequenza, alcolizzazione, laser-terapia) [41] [42].

La selezione del paziente rimane il fattore critico per ottenere un adeguato risultato clinico a lungo termine. Secondo i dati oggi disponibili possono beneficiare dei trattamenti curativi, i pazienti con nodulo singolo inferiore a 5cm o con meno di 3 noduli ciascuno inferiore o uguale a 3cm (criteri di Milano) [43]. Questi criteri di selezione sono tuttavia in discussione e si prospetta sempre più l'idea che possano essere ampliati [42] [44].

Resezione epatica. La resezione epatica è il trattamento di scelta in pazienti non cirrotici e in assenza di comorbidità che controindichino l'intervento chirurgico. Negli Stati Uniti solo il 5% dei pazienti con HCC sono candidati alla resezione epatica [17], al contrario questo approccio è più diffuso in Asia, dove il principale fattore di rischio per l'epatocarcinoma è l'HBV ed i pazienti sono più giovani e senza cirrosi [45]. Esiste un'altra classe di pazienti con HCC senza cirrosi, e sono quelli in cui il fattore eziologico è rappresentato dalla NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis); la resezione epatica potrebbe dimostrarsi come una valida opzione terapeutica anche per questa popolazione di pazienti [45].

I pazienti cirrotici che possono beneficiare della resezione epatica, invece, devono essere accuratamente selezionati, visto il rischio di insufficienza epatica post-operatoria grave, nei pazienti privi di una adeguata riserva funzionale. Una funzionalità epatica ben conservata (Child-Pugh A) in pazienti con nodulo singolo sembra essere l'indicazione principale ma deve essere supportata da ulteriori indicatori. Alcuni ricercatori giapponesi [46] utilizzano il tasso di ritenzione dell'indocianina per identificare i candidati migliori, monitorando in tempo reale (prima, durante e dopo la resezione epatica) la clearance dell'indocianina attraverso uno spettrofotometro. Questo monitoraggio è risultato utile al fine di valutare la riserva funzionale epatica prima, durante e dopo la chirurgia. In Europa e in USA invece sono utilizzati i valori di pressione portale e di bilirubina [47]. Alcuni studi hanno dimostrato che una normale concentrazione di bilirubina e l'assenza di ipertensione portale clinicamente significativa (gradiente di pressione venosa epatica < 10mmHg) sono i migliori fattori predittivi positivi, con basso rischio di insufficienza epatica post-operatoria [47] [48] e tassi di sopravvivenza a 5 anni di più del 70% [48] [49]. È stata pertanto identificata la cosiddetta classe iper-A di Child-Pugh: pazienti con HCC asintomatico, con valori normali di bilirubina e senza ipertensione portale. Secondo tali criteri, circa il 5-10% dei pazienti con HCC può beneficiare della resezione epatica, con una mortalità operatoria inferiore all'1-3% e tassi di sopravvivenza a 5 anni del 70%.

Le tecniche chirurgiche che possono essere utilizzate sono la resezione parziale, la resezione subsegmentale, segmentale, la resezione di due segmenti, la resezione estesa di due segmenti o la resezione di tre segmenti [50]. Poichè l'epatocarcinoma spesso invade il sistema portale, la chirurgia dovrebbe seguire i margini anatomici del segmento dove è situato il tumore se la riserva epatica lo permette, in maniera da eliminare tutto il parenchima che viene vascolarizzato dallo stesso ramo portale e quindi ridurre il rischio di metastasi [51].

La principale complicanza che segue la resezione epatica è la recidiva tumorale, soprattutto entro i primi 3 anni di follow-up. La recidiva del tumore dopo resezione è circa del 50% a 2 anni e del 75% a 5 anni [52], e ciò può essere la conseguenza di una diffusione metastatica del tumore primitivo, soprattutto nei casi di recidiva precoce, oppure della comparsa di un tumore ex novo, a causa dell'epatopatia di base che rappresenta un continuo stimolo alla carcinogenesi per il restante parenchima.

L'invasione microvascolare, la scarsa differenziazione istologica e la presenza di lesioni satelliti sono risultati i principali indicatori di rischio di recidiva post- chirurgica [48] [53] [54] [55] [56]. Allo stato dell'arte, nessuna tra le terapie adiuvanti sperimentate si è dimostrata efficace nel ridurre il tasso di recidiva dopo resezione epatica [38]. Nella diagnosi precoce delle recidive rivestono un ruolo importante sia la TC che la RM

effettuate con un intervallo di 3-4 mesi durante il primo anno dopo la chirurgia e ogni 6 mesi a partire dal secondo anno [57].

Trapianto ortotopico di fegato. L'HCC è l'unico tumore solido in cui il trapianto abbia un ruolo rilevante, offrendo il vantaggio, rispetto alla chirurgia, di rimuovere il fegato cirrotico insieme al tumore stesso eliminando pertanto la malattia di base. Purtroppo tale superiorità teorica si scontra con la scarsità di donatori e la conseguente necessità di selezionare accuratamente i pazienti da sottoporre a trapianto. Inoltre, nel paziente in lista di attesa, il tumore può progredire e precludere l'intervento (il così detto *drop-out* dalla lista).

I larghi criteri di selezione applicati, due decenni fa, conducevano a scarsi risultati per le frequenti recidive (32-54%), con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 40%. Nel corso degli anni si sono individuati criteri di selezione più accurati al fine di trapiantare solo i pazienti che realmente possono beneficiarne, con significativo incremento della sopravvivenza.

I criteri più utilizzati in tutto il mondo, sebbene ancora oggi in discussione, sono i Criteri di Milano [43]:

- pazienti con un massimo di 3 noduli tumorali, ciascuno con diametro $\leq 3\text{cm}$

- pazienti con un singolo nodulo tumorale di dimensioni $\leq 5\text{cm}$

la loro adozione si associa ad una sopravvivenza a 5 anni del 70% con tassi di recidiva inferiori al 15% [58]. Alcuni studi basati sull'esame del fegato espuntato hanno suggerito un possibile ampliamento dei criteri di Milano, ma questa decisione dovrebbe basarsi su una solida analisi di dati di imaging al momento dell'indicazione terapeutica piuttosto che su dati anatomo-patologici resi disponibili solo ad intervento concluso. Molti autori hanno proposto di ampliare i criteri di selezione al trapianto per pazienti con HCC, includendo fra essi i Criteri di San Francisco, UCSF [42] (1 nodulo $\leq 6.5\text{cm}$ o da 2 a 3 noduli, tutti $\leq 4.5\text{cm}$; diametro totale $\leq 8\text{cm}$) e i Criteri Up-to-seven [44] (7cm la somma del diametro del tumore più grande e 7 il numero massimo di noduli), oltre ad altri criteri mai convalidati universalmente.

Il problema più rilevante nei pazienti con HCC candidati al trapianto è il tempo in lista di attesa, che spesso supera i 12 mesi data la scarsità di organi, con conseguente drop-out dalla lista per progressione tumorale (invasione vascolare, diffusione extraepatica) in circa il 20-50% dei casi.

Secondo la United Network for Organ Sharing, in America più di 18.000 pazienti aspettano un trapianto di fegato da cadavere, ma il numero di donatori-cadaveri rimane stabile a 5.000/anno. Questo dato allarmante ha costretto la suddetta organizzazione ad adottare un modello per le malattie

epatiche in stadio terminale al fine di dare un ordine di priorità in lista d'attesa (il cosiddetto punteggio MELD, Model for End-stage Liver Disease). Il modello fornisce un punteggio composto che oscilla tra 6 e 40 punti (considerando con 40 i pazienti più gravi) tenendo conto dei valori di bilirubinemia, INR e creatininemia. Il calcolo del punteggio (Score) viene effettuato utilizzando la formula seguente: $10 \times [0,957 \times \text{Log}\left(\text{Creatinina} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 0,378 \times \text{Log}\left(\text{Bilirubina} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 1,12 \times \text{Log}(\text{INR})] + 6,43$, ma vista la sua complessità è possibile calcolare il MELD Score di ciascun paziente direttamente on-line (www.mayoclinic.org) inserendo semplicemente i valori di creatininemia, bilirubinemia e INR.

Per l'inserimento in lista il valore, in assenza di altre patologie, deve essere maggiore di 13. Ai pazienti neoplastici vengono però assegnati 24-29 punti aggiuntivi in base a numero e dimensioni dei noduli (24 punti per nodulo singolo inferiore a 2cm, 29 punti in caso di nodulo singolo di 2-5cm o fino a 3 noduli inferiori a 3cm) [59] e un 10% in più ogni 3 mesi di attesa in lista, in modo da dare priorità a pazienti con HCC e ridurre così il rischio di fuoriuscita dalla lista di attesa (drop-out).

Il problema del drop-out è stato inoltre affrontato mediante l'utilizzo di trattamenti adiuvanti, quali la TACE, nei pazienti in attesa di trapianto per prevenire la progressione tumorale. Secondo *Llovet et al.* [60] si ha un buon rapporto costo-beneficio se i trattamenti vengono compiuti in pazienti

con un tempo di attesa in lista maggiore di 6 mesi. Tuttavia la reale efficacia delle terapie adiuvanti nel pre-trapianto è tuttora tema di dibattito [61] [62].

Un'alternativa importante al trapianto da cadavere, emersa per incrementare la disponibilità di organi, è il trapianto da donatore vivente. Questo trattamento è stato proposto per la prima volta in Asia e ad oggi sono stati fatti più di 3.000 interventi al mondo con trapianto del lobo epatico destro da donatore vivente. Risultati dall'Asia, dall'America e dall'Europa [63] [64] [65] [66] [67] [68] che includono tutti gli interventi adottati, suggeriscono che la sopravvivenza dopo trapianto di fegato da donatore vivente è la stessa che da donatore cadavere. Ad oggi sono stati pubblicati però solo studi su piccoli gruppi di pazienti con HCC ed i risultati a lungo termine sono ancora incerti, pur dimostrando un rapporto costo-beneficio favorevole per l'HCC precoce. L'entusiasmo per il trapianto da donatore vivente è tuttavia mitigato dalla necessità di un'equipe chirurgica altamente specializzata, considerata la notevole complessità dell'intervento, con tassi di mortalità peri-operatoria del 20-40%, in aggiunta ad una mortalità dei donatori dello 0,3-0,5% [69].

Trattamenti percutanei. Il trattamento dell'HCC mediante tecniche ablativo percutanee ha rappresentato un importante progresso compiuto

dalla radiologia interventistica, poiché ha modificato l'approccio terapeutico ai pazienti non candidati al trapianto. Esistono due tecniche ablativo: l'ablazione chimica (con etanolo o acido acetico) e la termoablazione (con RF, microonde, laser); ad oggi, però, la tecnica più utilizzata e che si è dimostrata più efficace è la termoablazione a RF.

L'alcolizzazione percutanea (Percutaneous Ethanol Injection, PEI) è stata la prima tecnica utilizzata e consiste nell'iniezione intra-tumorale di alcool etilico, con conseguente necrosi coagulativa del tumore per disidratazione cellulare, denaturazione proteica e occlusione chimica dei piccoli vasi tumorali. Si esegue generalmente sotto guida ecografica e ciò consente di valutare in tempo reale la diffusione dell'alcool all'interno del tumore evitandone un eccessivo spandimento al di fuori dei margini della lesione. Il protocollo terapeutico prevede l'esecuzione di 4-6 sedute di alcolizzazione con una frequenza di una o due volte a settimana. Il numero delle sessioni e la quantità di etanolo iniettabile variano in rapporto alle dimensioni della lesione, al tipo di perfusione e alla tollerabilità del paziente. In genere la PEI è un trattamento ben tollerato, di facile esecuzione, economico, con pochi effetti collaterali e con un'efficacia antitumorale elevata, in particolare in noduli singoli e di piccole dimensioni [70], con tassi di sopravvivenza a 3-5 anni del 47-79% per tumori inferiori ai 5cm di diametro [71].

La maggior limitazione della PEI è costituita dall'alto tasso di recidiva locale, che può arrivare al 33% in lesioni inferiori a 3cm ed al 43% in lesioni maggiori di 3cm [72] [73]. Ciò è da attribuirsi alla disomogenea diffusione dell'etanolo all'interno della lesione, conseguente al posizionamento inadeguato dell'ago e/o alla presenza di setti intratumorali, nonché ai limitati effetti sulla diffusione extracapsulare delle cellule neoplastiche. Inoltre la PEI non è in grado di creare un margine di ablazione di sicurezza nel parenchima epatico circostante alla lesione, dove sono più frequentemente situati i noduli satelliti. Attualmente la PEI è pertanto indicata in pazienti con HCC in stadio precoce e noduli di piccole dimensioni, quando né il trapianto né la resezione chirurgica né l'ablazione a radiofrequenza sono opzioni percorribili [24] [39].

La termoablazione a RF è la metodica attualmente di maggior impiego nel trattamento dell'HCC: essa distrugge il tessuto tumorale, provocando un danno termico tissutale attraverso la deposizione di energia elettromagnetica, con conseguente necrosi coagulativa nei giorni successivi al trattamento. Per ottenere un'efficace distruzione della lesione, l'intero volume tumorale deve essere sottoposto a temperature citotossiche includendo anche una zona circostante di tessuto apparentemente sano di 0,5-1cm, per eliminare eventuali foci microscopici di malattia e per ovviare all'incertezza, che spesso esiste, riguardo alla reale localizzazione dei

marginari tumorali. Le indicazioni alla termoablazione a RF sono la presenza di meno di tre focolai neoplastici con un diametro inferiore o uguale a 3cm, e pazienti appartenenti alla classe di Child-Pugh A o B, senza ascite e senza rischio emorragico. Nella pratica clinica i criteri utilizzati sono una conta piastrinica $> 50000/\text{ml}$, un tempo di protrombina $> 50\%$ e la bilirubina totale $\leq 3\text{mg/dl}$ [50]. Per i tumori con dimensioni maggiori di 3cm spesso viene prima effettuata la TACE e dopo la termoablazione.

Attualmente, l'ablazione con radiofrequenza dovrebbe essere la prima scelta per l'ablazione locale [26], ma l'iniezione di etanolo rimane un importante strumento terapeutico, soprattutto per piccoli noduli localizzati in prossimità di strutture che potrebbero essere danneggiate dalla termoablazione.

Concludendo, la PEI e la radiofrequenza sono ugualmente efficaci per i tumori $< 2\text{cm}$, anche se la radiofrequenza richiede meno sedute [74] [75]. L'effetto necrotizzante dell'ablazione a radiofrequenza è più prevedibile e la sua efficacia è chiaramente superiore rispetto alla PEI nei tumori di dimensioni maggiori [74] [76]. L'inconveniente principale della radiofrequenza è il suo costo più elevato e il tasso più elevato (fino al 10%) di eventi avversi (es. versamento pleurico, sanguinamento peritoneale) e una mortalità peri-procedurale che può arrivare allo 0.3% [77].

L'efficacia delle ablazioni percutanee viene valutata da una TC fatta 1 mese dopo il trattamento; l'assenza dell'impregnazione contrastografica riflette la necrosi tumorale mentre la persistenza anche dopo trattamento indica un suo fallimento. L'intervallo di tempo per il monitoraggio dell'HCC dopo terapia percutanea si aggira in genere sui 3-4 mesi per i primi due anni, periodo in cui è maggiore il rischio di ripresa di malattia; a partire dal terzo anno, l'intervallo di follow up può essere allungato a 6 mesi.

Trattamenti palliativi

I programmi di sorveglianza hanno aumentato la percentuale di pazienti in cui viene fatta diagnosi di HCC allo stadio precoce, ma, nella metà dei pazienti la malattia continua ad essere diagnosticata ad uno stadio intermedio - avanzato, nel quale non sono più indicati i trattamenti curativi.

Il trattamento ottimale per noduli tumorali a questo stadio rappresenta ad oggi tema di ampio dibattito, all'interno di uno scenario rappresentato da molteplici alternative terapeutiche sistemiche o loco-regionali che hanno lo scopo di indurre la necrosi tumorale, rallentando così la progressione della malattia e possibilmente migliorare la sopravvivenza.

Chemioembolizzazione intra-arteriosa (TACE). La peculiare vascolarizzazione del fegato ha permesso lo sviluppo di particolari terapie di tipo intra-arterioso che consentono di somministrare i farmaci in maniera selettiva all'interno del tumore tramite il sistema dell'arteria epatica, minimizzando gli effetti sul parenchima sano che viene invece irrorato principalmente dal sistema portale. Queste tecniche comprendono:

- la sola embolizzazione [Transcatheter hepatic Artery Embolization (TAE)];
- la chemioembolizzazione [Transcatheter hepatic Artery ChemoEmbolization (TACE)];
- la chemioembolizzazione con particelle che liberano chemioterapici [Drug-Eluting Beads (DEBs) e Hepasphere (Biosphere Medical, Francia)];
- la radioembolizzazione con Y90.

L'embolizzazione intra-arteriosa con chemioterapici (TACE) o senza (TAE) rappresenta il trattamento di prima scelta in pazienti non chirurgici nello stadio intermedio di malattia, con tassi di risposta oggettiva tumorale del 16-60% [78], che si traduce in un aumento della sopravvivenza del 10-50% [79].

La TACE, descritta per la prima volta da *Kato et al.* nel 1981, consiste nella veicolazione, attraverso un catetere arterioso posizionato in arteria epatica,

di una miscela di farmaci citotossici (solitamente Doxorubicina e Cisplatino) mescolati ad un agente oleoso come il Lipiodol, in zone più o meno estese di parenchima epatico sedi del tumore, a cui fa seguito l'occlusione meccanica (embolizzazione) dei vasi afferenti la zona trattata, generalmente con l'uso di agenti embolizzanti riassorbibili quali la spugna di gelatina (Spongostan) in frammenti o in polvere. Il mezzo oleoso viene captato preferenzialmente all'interno delle cellule tumorali ove si concentra da 3 a 5 volte di più rispetto al parenchima non tumorale, anche grazie ad una rallentata eliminazione per l'assenza, a tale livello, dei vasi linfatici e delle cellule reticolo-endoteliali. Inoltre, esso ha effetto embolizzante temporaneo e penetra nei micro-shunts artero-portali rallentando il wash-out del chemioterapico.

La razionalità di tale metodica si basa sulla caratteristica peculiare del nodulo tumorale di HCC di essere preferenzialmente irrorato da rami dell'arteria epatica, a differenza del parenchima epatico non tumorale che riceve oltre il 70% dell'apporto vascolare dai rami portali. È pertanto possibile aggredire selettivamente il nodulo tumorale attraverso, l'approccio arterioso risparmiando il restante parenchima epatico e riducendo pertanto gli effetti collaterali sistemici e locali. Il blocco del circolo arterioso mediante embolizzazione selettiva o superselettiva favorisce il ristagno del chemioterapico nei noduli neoplastici,

rallentandone il wash-out, e, contemporaneamente, provoca un'ischemia improvvisa intra-lesionale, che favorisce la necrosi.

La necrosi indotta dalla TACE deriva quindi dall'effetto sinergico delle alte concentrazioni di farmaco all'interno del tessuto patologico e dall'ischemia, la quale ha importanza sia come fenomeno lesivo in sé, sia come fattore che permette la prolungata permanenza e l'aumentato effetto citotossico del farmaco nelle lesioni-bersaglio.

Alcune ricerche hanno dimostrato che molti farmaci citotossici sono attivamente espulsi dalla cellula tumorale con l'ausilio di una specifica glicoproteina ATP-dipendente, prodotta da un gene (MDR, multidrug resistance gene) collegato alla farmacoresistenza dei ceppi tumorali; probabilmente l'ischemia indotta dalla TACE agisce anche su questo specifico meccanismo [80].

In genere la TACE viene eseguita in pazienti non candidabili alla chirurgia o a terapie locali per ragioni come un HCC multiplo e bilobare, una grave disfunzione epatica, l'età avanzata o comorbidità importanti, ed in cui il tumore è ipervascolarizzato. In pratica viene eseguita in pazienti in classe A o B di Child-Pugh, con tumori multipli, non resecabili, con diametro uguale o maggiore a 3cm o con quattro o più focolai [81], cioè pazienti in classe B della BCLC [82]. La presenza di una spiccata ed omogenea ipervascolarizzazione delle lesioni, così come rilevato alla TC nella fase

arteriosa dello studio dinamico, sembra essere un fattore predittivo positivo per la risposta alla TACE, con maggiore riduzione dimensionale dopo terapia e migliore sopravvivenza. Altre caratteristiche associate al successo della TACE sono: un volume tumorale ridotto, assenza di invasione venosa, la ritenzione del Lipiodol, un rialzo dei valori di α FP, lo stadio di malattia. I fattori invece associati ad un risultato meno efficace sono il diametro superiore a 10cm e la crescita di tipo infiltrativo della lesione, oltre a quadri di malattia diffusa o nettamente multifocale [83]. Le principali controindicazioni alla TACE sono rappresentate dalla presenza di trombosi portale e dilatazione delle vie biliari intra-epatiche, nonché da un'insufficiente funzionalità epatica; in particolare i pazienti in classe C di Child-Pugh non possono essere sottoposti a TACE per l'elevata mortalità peri-procedurale (fino al 40%). Ulteriori controindicazioni relative riguardano l'uso di mezzo di contrasto iodato (riferita anamnesi allergica o alterata funzionalità renale) nonché l'assenza di accessi arteriosi adeguati.

L'efficacia clinica, in termini di incremento della sopravvivenza, della TACE in pazienti selezionati è stata dimostrata da studi clinici prospettici randomizzati che hanno riportato tassi di sopravvivenza a 1 e 2 anni del 82% e 63% rispettivamente, significativamente superiori rispetto a pazienti trattati con la sola terapia di supporto (63% e 27%) o anche con la sola TAE (75% e 50%) [78]. La TACE può essere usata come terapia iniziale,

ma spesso viene usata anche nel trattamento delle recidive o per il downstaging nella prospettiva di un trapianto di fegato.

La complicanza più frequente (80-90%) è la “sindrome post-embolizzazione” costituita da un corteo sintomatologico quale dolore, nausea, vomito e rialzo termico che compare a distanza di 24-72 ore dall’esecuzione della TACE. Solitamente questa sindrome è meno rilevante se la procedura ha riguardato solo piccoli noduli tumorali trattati superselettivamente. Si assiste anche ad un incremento delle transaminasi e di altri enzimi che, espressione di un danno transitorio indotto anche a livello del normale tessuto epatico, solitamente vanno incontro a normalizzazione nel giro di qualche settimana. È possibile, tuttavia, osservare un importante e duraturo deterioramento della funzionalità epatica legata al trattamento di lesioni molto estese.

L’efficacia antitumorale della TACE viene valutata con l’esecuzione di una TC, o meno frequentemente RM, dopo 3-6 settimane dal trattamento.

L’intensa ed omogenea ritenzione della miscela di Lipiodol all’interno del nodulo tumorale (visibile come intensamente iperdensa in condizioni basali) e l’assenza dell’enhancement intra-tumorale durante la fase arteriosa sono i principali dati che ci indicano una risposta positiva alla TACE [84].

La RM andrebbe riservata ai casi incerti alla TC, poiché sembra essere più sensibile nella identificazione di tessuto tumorale residuo, non essendo

inficiata dagli artefatti tipici della TC determinati dalla presenza del Lipiodol.

La TACE può essere ripetuta più volte in base alla risposta al primo trattamento, ma nei pazienti con progressione di malattia dopo due sessioni di TACE, non è consigliabile una ulteriore procedura [57].

La ricerca clinica ed industriale è oggi concentrata nell'identificazione di nuovi materiali embolizzanti e chemioterapici in grado di aumentare l'efficacia locale del trattamento in termini di ischemia e necrosi tumorale e di diminuire le complicanze peri-procedurali e la tossicità sistemica, salvaguardando la funzionalità epatica [85] [86]. Attualmente sono in commercio due tipi di particelle utilizzabili per la TACE, i cui risultati clinici sono in fase di studio: Hepasphere (Biosphere Medical, Francia) e DC Beads (Biocompatible UK Limited, UK). Le DC Beads sono piccole microsfele preformate e deformabili che vengono caricate con doxorubicina (fino a 150mg a seduta). Esse consentono di ridurre la concentrazione plasmatica di farmaco del 70-85% [87] e garantiscono una migliore ritenzione del chemioterapico nel focolaio neoplastico.

Con l'utilizzo delle DC Beads la concentrazione di farmaco all'interno del tumore raggiunge il picco massimo al terzo giorno, rimane elevata fino al settimo, con persistenza per oltre 14 giorni, ad indicare un continuo rilascio del farmaco dalle particelle.

Un recente studio prospettico randomizzato multicentrico ha posto a confronto i risultati a breve termine della TACE convenzionale (Lipiodol TACE) rispetto alla TACE con DC Beads, dimostrando che l'utilizzo delle DC Beads riduce drasticamente l'incidenza di effetti collaterali e di incremento delle transaminasi. In tale studio, la risposta tumorale a 6 mesi dopo DC Beads, valutata attraverso la TC, non era però significativamente migliore rispetto alla risposta dopo TACE tradizionale, fatta eccezione per un sottogruppo di pazienti con malattia in fase più avanzata (Child-Pugh B, PST 1, malattia bilobare, recidiva) in cui la risposta oggettiva tumorale era significativamente superiore dopo DC Beads rispetto alla TACE convenzionale [88].

Per quanto riguarda le microsfere HepaSphere, uno studio italiano di *Grosso et al.* [89] ha valutato l'efficacia su 50 pazienti sottoposti a TACE con HepaSphere microsfere, ottenendo buoni risultati sia per quanto riguarda la tollerabilità che il rischio di complicanze e ottenendo una buona risposta tumorale.

Sorafenib Fino a pochi anni fa non esisteva alcuna reale opzione terapeutica per pazienti in fase avanzata di malattia. Nell'arco degli ultimi 5 anni si è invece aperto un nuovo orizzonte nel trattamento dell'HCC rappresentato dai farmaci molecolari. In particolare, il primo farmaco

studiato per l'HCC è stato il Sorafenib. Si tratta di un inibitore della chinasi, somministrato per bocca, con attività contro Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR, recettori c-Kit, recettore serina/treonina chinasi [90] [91]. Due ampi studi prospettici randomizzati multicentrici condotti nei paesi Occidentali ed in Oriente hanno dimostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti trattati con Sorafenib rispetto ai pazienti trattati con placebo [92] [93], con un tempo di progressione (TTP, tempo che intercorre tra il momento della diagnosi e il momento in cui la malattia peggiora) rispettivamente di 10.7 e 5.5 mesi per i pazienti trattati con Sorafenib contro i 7.9 mesi e 2.8 mesi per i pazienti trattati con placebo. I risultati di tali studi hanno permesso di inserire il Sorafenib nelle attuali linee guida quale farmaco di prima scelta nei pazienti con HCC allo stadio avanzato. Esso rappresenta inoltre farmaco di prima scelta per quei pazienti che, anche se non ancora in fase avanzata, risultano resistenti ad altre terapie, in particolare alla TACE.

Sono attualmente in corso numerosi studi volti a identificare ulteriori possibili campi di applicazione in stadi più precoci di malattia, per il Sorafenib e farmaci analoghi, ad esempio, in associazione con la TACE nello stadio intermedio, nel tentativo di rallentare la progressione di malattia e ridurre l'incidenza di recidive tumorali.

Si tratta comunque di un farmaco che va gestito con cautela in quanto non scevro da effetti collaterali quali affaticamento, perdita di peso, diarrea e la reazione cutanea mano-piede, anche invalidante [92] [93]. È inoltre riportato un aumentato rischio di sanguinamenti.

Nuove opzioni terapeutiche

Radioembolizzazione. L'Itrio-90 è una particella β -emittente che può essere caricata in particolari microsfele di resina o vetro e tramite dei microcateteri può essere somministrata in arteria epatica.

Queste microsfele per le loro caratteristiche sono captate preferenzialmente dai vasi tumorali e in questo modo concentrano un alto dosaggio di radiazioni nel letto neoplastico. L'emivita dell'Itrio-90 fa sì che le radiazioni continuino a essere emesse per settimane, e questo teoricamente potrebbe migliorare la risposta alla terapia [94]. Altri vantaggi della radioembolizzazione sono l'elevata tollerabilità, anche in quei pazienti con una scarsa riserva epatica (Child-Pugh classe B); il sinergismo con l'embolizzazione dovuta alle microsfele, il fatto che l'effetto delle radiazioni sia meno acuto rispetto alle altre tecniche emboliche e che ci siano meno casi di sindrome post-embolizzazione rispetto alle altre procedure (TACE, DEBs) [45].

Il tasso di risposta di questa tecnica è paragonabile a quello della TACE e dipende da fattori come le dimensioni della neoplasia, il numero di focolai e la loro localizzazione (uni-lobulare o multi-nodulare) e la vascolarizzazione della lesione [95]. Esistono degli svantaggi legati a questa procedura, fra cui i principali sono il rischio di danno radio indotto al parenchima sano (1-3%) e soprattutto il rischio di gravi lesioni in altri organi dovuti all'embolizzazione di sedi non-target.

Radioterapia stereotassica. La radioterapia stereotassica [Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)] è una radioterapia mirata dove, grazie a un preventivo e accurato studio di imaging, viene delineata una area di trattamento che consente di ridurre l'esposizione alla radiazioni degli organi vicini. Durante la terapia il paziente viene tenuto immobile grazie ad un apparecchio appositamente costruito ed anche i movimenti di escursione respiratoria vengono limitati. Questa tecnica non è invasiva ed è ben tollerata [45].

È stata studiata in pazienti con singole lesioni di dimensioni fino a 6cm o con lesioni multiple con un numero massimo di 3 nessuna con diametro maggiore di 3cm. Perché la radioterapia sia fattibile la zona da irradiare deve essere circondata da almeno 700cc di parenchima epatico [96].

I dati raccolti durante uno studio di fase 1 hanno permesso di stabilire il giusto dosaggio: 16Gy suddivisi in tre dosi. Nei pazienti appartenenti alla

classe A di Child-Pugh non ci sono stati effetti collaterali che hanno richiesto la riduzione della dose, ma essi si sono presentati nei pazienti di classe B, rendendo necessario aumentare il numero delle sedute a 5 e ridurre il dosaggio per seduta per raggiungere la giusta dose totale [97].

I dati raccolti nello studio di fase 2 effettuato sulla stessa coorte di pazienti hanno dimostrato un controllo di malattia a 2 anni del 90% [98].

Tabelle

Tabella 1: Classificazione formulata dall'International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia (ICGHN, 2009)

Classificazione IWP	LGDN	HGDN	WD-HCC	MD-HCC
Tratti portalì intratumorali	+++	++	+	-
Arterie spaiate	-	+	++	+++
Caratteristiche patologiche				
Aspetto			vagamente nodulare	nettamente nodulare
Invasione stromale	-	-	+/-	+/-
Clinica (Imaging)				
Apporto arterioso	iso/ipo	iso/ipo	iso/ipo raramente iper	Iper
Apporto venoso portale	+	+	+	-
Caratteristiche clinico-patologiche	Premaligno		HCC-precoce	HCC-avanzato

LGDN: Low grade dysplastic nodule

HGDN: High grade dysplastic nodule

WD: Well differentiated;

MD: Moderately Differentiated; iso: isovascolare; ipo: ipovascolare; iper: ipervascolare;

Modified from: 'Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia'

Tabella 2: Classificazione di Okuda

Grado	Caratteristiche
I	Assenza di fattori
II	Presenza di 1 o 2 fattori
III	Presenza di 3 o 4 fattori

Fattori da considerare:

- Estensione del tumore >50% del fegato
- Ascite +/-

- Albumina < 3g/dl
- Bilirubina > 3mg/dl

Tabella 3: Classificazione CLIP

Caratteristica	Punti 0	Punti 1	Punti 2
Classe Child-Pugh	A (fino a 6 punti)	B (fino a 9 punti)	C (superiore a 9 punti)
Noduli	Nodulo singolo	Noduli multipli	Massivo (o con volume epatico superiore al 50%)
Livello di alfa-fetoproteina	minore di 400 ng/mL	pari o superiore a 400 ng/mL	*
Trombosi venosa portale	No	Si	*

Tabella 4: Classificazione Child-Pugh

Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Bilirubina totale, µmol/l (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Albumina sierica, g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Gradi I-II (trattabile)	Gradi III-IV (refrattaria)
Punteggio	Classe		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

Tabella 5: Classificazione TNM-7 per HCC

Primary Tumor (T)	
TX	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore solitario senza invasione vascolare
T2	Tumore solitario con invasione vascolare o tumori multipli, nessuno > 5 centimetri
T3a	Tumori multipli > 5 centimetri
T3b	Tumore singolo o multipli tumori di qualsiasi dimensione che coinvolgono un ramo principale della vena porta o vena epatica
T4	Tumore con invasione diretta di organi adiacenti oltre alla cistifellea o invasione del peritoneo viscerale

Linfonodi Regionali (N)	
Nx	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Nessun linfonodo regionale con metastasi
N1	Linfonodi regionali interessati da metastasi
Metastasi a distanza	
M0	Nessuna metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 6: Stadiazione basata sul TNM-7 a fini prognostici

Stadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Qualunque T	N1	M0
IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1

Capitolo 2: DIAGNOSI DI EPATOCARCINOMA

2.1 Aspetti clinici

Spesso il tumore è già in fase avanzata quando il paziente giunge all'osservazione del medico a causa di diversi fattori: la rapida crescita neoplastica, la necessità che il tumore raggiunga certe dimensioni per essere sintomatico, le considerevoli capacità di riserva del fegato che rendono manifesta un'insufficienza epatica solo quando avviene la sostituzione della maggior parte del parenchima e, infine, la presenza di una malattia di base che può mascherare per lungo tempo i sintomi riferibili al tumore. L'esordio clinico del HCC è quindi insidioso e la malattia decorre silente nei primi stadi rendendo difficile una diagnosi precoce.

I sintomi classici sono rappresentati da: dolore sordo, profondo ed ingravescente in ipocondrio destro ed in epigastrio, sensazione di distensione addominale ed altri sintomi aspecifici quali febbre, malessere generale, anoressia, senso di ripienezza postprandiale, calo ponderale. Altri sintomi di minor frequenza sono da riferire a localizzazioni peculiari della neoplasia: ittero, se la massa tumorale comprime le vie biliari principali; forti dolori addominali, se vi è distensione della capsula glissoniana o rottura in peritoneo. La presenza di una malattia cronica di

base comporta tutto un corredo sintomatologico riferibile all'insufficienza epatica secondaria.

2.2 Diagnosi radiologica

Allo stato dell'arte, in Occidente, la diagnosi di epatocarcinoma (HCC) viene per lo più posta nel corso dei controlli di screening su popolazione cirrotica grazie alle metodiche di imaging [34]. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata per la valutazione del paziente, la diagnosi di HCC si basa sull'identificazione di una focalità intra-parenchimale epatica, che mostri specifiche caratteristiche sia in condizioni basali sia dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

In particolare, il dato diagnostico fondamentale risulta essere il comportamento post-contrastografico della lesione: l'enhancement precoce in fase arteriosa ed il successivo wash-out nelle fasi porto-venosa e/o tardiva sono infatti considerati i punti cardine nella diagnosi di epatocarcinoma.

Tale comportamento è da riferirsi alla prevalente vascolarizzazione arteriosa dei foci neoplastici rispetto al parenchima circostante, che è prevalentemente irrorato dalle diramazioni della vena porta.

L'identificazione del tipico pattern post-contrastografico permette di porre

diagnosi di HCC con un valore predittivo positivo del 90-100%, sostanzialmente equiparabile per le tre metodiche diagnostiche comunemente utilizzate (Ecografia, Tomografia Computerizzata - TC e Risonanza Magnetica - RM) [99].

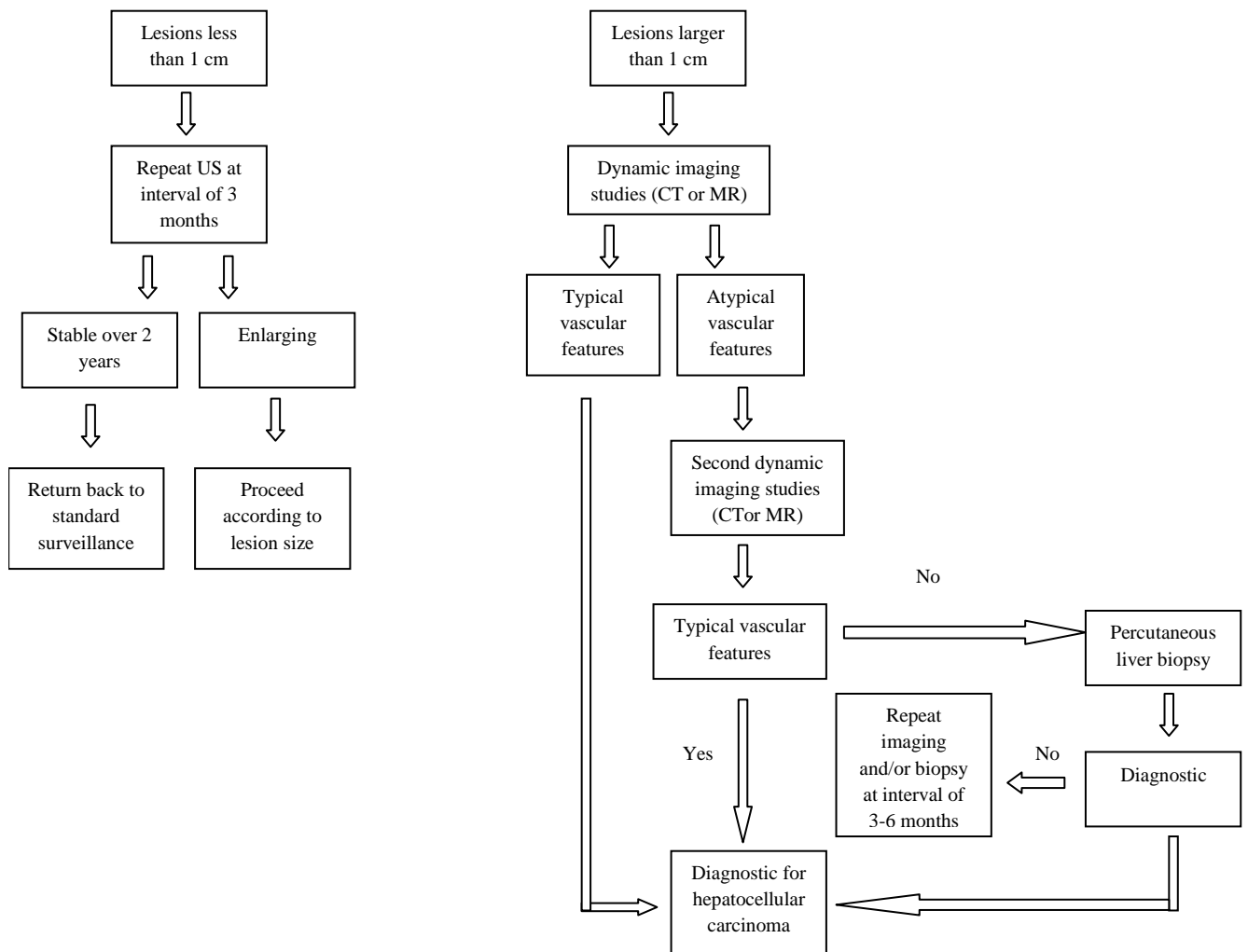
2.2.1 Ecografia

L'ecografia è la tecnica più utilizzata per lo screening nei pazienti cirrotici, ha una sensibilità del 78%, una specificità del 93% ed un valore predittivo positivo del 14% [20] [24]. E' dotata di elevata riproducibilità, permette di identificare lesioni minori di 1-2cm e consente di individuare alcuni aspetti tipici di HCC, quali la presenza della capsula, l'invasione neoplastica della vena porta, delle vene epatiche o della vena cava superiore e gli shunts artero-venosi.

All'indagine ecografica l'ecogenicità della lesione varia in funzione delle dimensioni: i noduli minori di 3cm sono di solito ipoecogeni, omogenei ed a margini ben definiti, mentre le lesioni maggiori di 3 cm appaiono più spesso disomogenee per l'alternarsi di aree di necrosi, di emorragia, di degenerazione grassa e di fibrosi interstiziale. Quando visibile, la capsula appare come una rima ipoecogena [100]. Grazie all'introduzione del mezzo di contrasto ecografico è, oggi, possibile effettuare valutazioni della vascolarizzazione lesionale (wash-in/wash-out) già nel corso dell'esame

ecografico, con conseguente aumento della specificità della metodica nel porre diagnosi differenziale tra nodularità pre-neoplastica e “early HCC” [101]. In presenza di un nodulo sospetto individuato all’esame ecografico, l’iter applicato nella scelta dei successivi steps diagnostici è generalmente quello suggerito nelle Linee Guida di riferimento, stilate nel 2005 dal European Association for the Study of the Liver (EASL) [26], che dipende sostanzialmente dalle dimensioni del nodulo, secondo il seguente algoritmo:

Figura 3: Algoritmo diagnostico HCC (Linee Guida EASL, 2005)



- **Noduli <1cm**: studi patologici hanno dimostrato che oltre la metà dei noduli sospetti con diametro inferiore a 1 cm non sono in realtà HCC. Inoltre, l'identificazione di piccoli spots ipervascolari alle indagini di RM o TC possono non essere indicativi di nodulo neoplastico. Tuttavia, questi piccoli noduli nel tempo possono diventare maligni ed aumentare di dimensioni. Pertanto, i noduli subcentimetrici devono essere seguiti ecograficamente ad intervalli di 3-4 mesi, per almeno due anni: se in tale arco di tempo non mostrano cambiamenti dimensionali, il paziente rientrerà nel regolare programma di sorveglianza.
- **Noduli 1-2cm**: le attuali raccomandazioni prevedono l'impiego di due metodiche di imaging con studio dinamico (TC, RM, US), per valutare la vascolarizzazione del nodulo. In presenza di un pattern vascolare tipico (ipervascolarizzazione arteriosa con wash-out in fase porto-venosa), viene posta la diagnosi di HCC. La biopsia, in passato considerata come un fondamentale step diagnostico, deve invece essere eseguita in presenza di un pattern vascolare atipico (ad es. nodulo non captante il mezzo di contrasto in fase arteriosa) o in caso di discordanza fra le due metodiche di imaging utilizzate. Nel caso in cui la biopsia risulti negativa, il paziente deve continuare ad eseguire uno stretto follow-up strumentale (ogni 3-6 mesi) con l'utilizzo di mezzo di contrasto (TC o RM) fino a che la lesione non scompaia o non mostri

aumento dimensionale o non presenti caratteristiche post-contrastografiche diagnostiche per HCC.

- **Nodulo >2cm**: in questo caso è sufficiente un'unica metodica di imaging (TC o RM) per la diagnosi di HCC in presenza del tipico pattern contrastografico. Se tuttavia tale pattern non viene identificato ed il nodulo risulta atipico, con valori di AFP < 200ng/mL, è necessario eseguire la biopsia.

Grazie al notevole sviluppo tecnologico degli ultimi anni, con la validazione dell'ecocontrastografia, la diffusione della TC multidetettore e lo sviluppo di mezzi di contrasto epatospecifici e di sequenze ad alta risoluzione spaziale e temporale in RM, è stata incrementata notevolmente la sensibilità e la specificità delle metodiche di imaging, rendendo sempre più raro il ricorso alla biopsia. Pertanto, mentre nel 2000 veniva consigliato l'esame istologico per la diagnosi di HCC [3], le attuali linee guida fanno ricorso alla biopsia solo in caso di lesioni con pattern contrastografico atipico, prive pertanto della tipica impregnazione in fase arteriosa anche dopo che sono stati effettuati ulteriori accertamenti tramite TC o RM [18]. Tali noduli possono infatti essere espressione di ciò che recentemente è stato definito come "very early HCC" dalla classificazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) [34], in cui istologicamente si riconoscono solo alcuni foci di degenerazione neoplastica e cellule displastiche in assenza di invasione vascolare, ed il cui trattamento precoce può aumentare

la sopravvivenza del paziente. La ragione dell'apparente ipovascolarità di questi noduli è legata al fatto che queste lesioni hanno un doppio apporto sanguigno in questa fase iniziale: sono presenti sia vasi arteriosi, seppur in quantità limitata, che il supporto vascolare portale come il normale parenchima epatico. Con la progressiva crescita del tumore la vascolarizzazione arteriosa si accresce a discapito di quella portale, fino a che il nodulo tumorale non acquista le tipiche caratteristiche vascolari dell'HCC. Per questi noduli è indicato quindi il ricorso alla biopsia epatica. Un risultato bioptico negativo è rassicurante ma non esclude completamente una patologia maligna, per cui la lesione necessita di follow-up periodico al fine di monitorare un'eventuale crescita o lo sviluppo di caratteristiche tipiche che ci permettono di porre diagnosi di HCC [17].

2.2.2 Tomografia Computerizzata

L'esame TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto ha rappresentato sin dalle origini la metodica di riferimento per la diagnosi di HCC epatico [102]. Grazie alla somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato e all'applicazione di protocolli di studio adeguatamente temporizzati, è possibile individuare la presenza del caratteristico pattern post-contrastografico delle nodularità neoplastiche, caratterizzato da

impregnazione contrastografica precoce in fase arteriosa (ritardo di scansione circa 30 secondi) con successiva dismissione in fase portale (ritardo di scansione circa 80 secondi) e tardiva (ritardo di scansione circa 180 secondi), ovvero, wash-in in fase arteriosa e wash-out apprezzabile già nella fase portale o tardiva [102] [103] [104].

Grazie all'avvento della tecnologia multidetettore, inoltre, con la TC è possibile acquisire immagini con spessori di strato ed intervalli di ricostruzione molto sottili (nell'ordine dei decimi di millimetro), in una singola apnea, con conseguente altissima risoluzione spaziale sia delle immagini native sia delle immagini successivamente elaborate.

Negli ultimi anni comunque, nonostante i vantaggi offerti dalla metodica, nello studio dei pazienti cirrotici si è andato sempre più affermando la valutazione mediante esame RM.

La nefrotossicità dei mezzi di contrasto iodati, associata alla possibilità di reazioni avverse, e l'esigenza di esami di controllo (sia diagnostici sia post procedurali) molto ravvicinati, comportano la necessità di una maggiore attenzione nella programmazione degli esami TC [105].

La maggiore tollerabilità della RM, sia per i differenti mezzi di contrasto applicati, sia per l'assenza di radiazioni ionizzanti e per l'elevata accuratezza diagnostica della metodica ha fatto sì che negli ultimi anni il suo uso come esame di II livello sia andato crescendo fino ad essere considerato equipollente alternativa alla TC.

2.2.3 Risonanza Magnetica

La RM è un'indagine multiparametrica capace di fornire elementi diagnostici unici, permettendo di valutare la composizione molecolare delle strutture esaminate e di indicare il contenuto intracellulare di una lesione focale sospetta [106] [107]. Durante l'esame RM le acquisizioni in fase pre-contrastografica rappresentano un importante elemento diagnostico. Le nodularità maligne, caratterizzate da un'alta concentrazione cellulare ed un maggior apporto vascolare rispetto al parenchima circostante, si mostrano generalmente iperintense nelle sequenze T2 pesate ed ipointense nelle sequenze T1 pesate. L'intensità di segnale delle nodularità evidenziate è comunque notevolmente variabile (iso, iper o ipointensa) sia nelle sequenze T1 pesate sia nelle sequenze T2 pesate, in relazione al differente contenuto intra-nodulare e del parenchima epatico circostante.

In particolare la variabilità dell'intensità di segnale nelle sequenze T1 pesate può dipendere dall'accumulo di glicoproteine, da aree di emorragia intra-nodulare o di degenerazione grassa. La presenza di aree di emorragia o di necrosi risulta frequente in nodularità a carattere maligno di grandi dimensioni, mentre l'iperintensità, generalmente causata dalla presenza di glicoproteine o grasso, è più frequente in neoplasie di piccole dimensioni e ben differenziate o in nodularità displasiche di alto grado, che generalmente contengono abbondante quantità di glicogeno. L'uso delle sequenze con

soppressione del grasso può essere utile nel differenziare la componente lipidica da quella emorragica. Più raramente, un'elevata intensità di segnale delle nodularità in fegato cirrotico nelle sequenze T1 pesate può essere dovuta all'aumento di alcuni elementi come il rame. Una bassa intensità di segnale nelle sequenze T1 dipendenti può essere infine riferibile al maggior contenuto cellulare della nodularità rispetto al parenchima circostante e/o ad una elevata componente di tessuto fibroso.

Nelle immagini T2 pesate il riscontro di iperintensità nodulare risulta strettamente correlata alla presenza di un aumentato contenuto cellulare. L'ipointensità nodulare nelle sequenze T2 pesate può essere riferibile alla presenza intracellulare di ferro o di ponti fibrotici. Al contrario, le nodularità displasiche, dati i differenti componenti intracellulari, mostrano intensità di segnale quanto mai variabili. In particolare, è di frequente riscontro l'iperintensità dei noduli nelle sequenze basali T1 pesate, relativa alla presenza di glicogeno intracellulare e l'ipointensità nelle sequenze T2 pesate, dovuta alla presenza di ferro. Infine, l'isointensità nodulare nelle sequenze T2 pesate è reperto comune sia nei noduli displasici sia negli HCC ben differenziati [108] [109].

Tali dati indicano quindi che l'intensità di segnale delle lesioni nelle acquisizioni basali T1 e T2 pesate può aiutare a sospettare una diagnosi differenziale tra nodularità maligne e pre-maligne, sebbene il ricorso all'Imaging dinamico si renda necessario al fine di porre diagnosi di

neoplasia.

Nello studio dinamico con RM è necessario ottimizzare la tempistica di acquisizione delle differenti fasi post-contrastografiche (arteriosa, portale e tardiva), per la corretta individuazione del tipico pattern vascolare dell'HCC [110]. Ciò, si è reso possibile grazie all'avvento di mezzi di contrasto paramagnetici a distribuzione vascolo/interstiziale. Nel corso degli ultimi anni, sono stati proposti numerosi mezzi di contrasto idrosolubili, paramagnetici, derivati da chelati del Gadolinio (Gd), capaci di distribuirsi nella compagine vascolo/interstiziale e di determinare una modifica dei tempi di rilassamento dei tessuti responsabile della modificazione dell'intensità di segnale delle strutture permeate. Un esempio è rappresentato dal Gd-BOPTA (MultiHance®) o dal Gd-DTPA (Magnevist®) la cui applicazione permette di ottenere studi post-contrastografici ottimali per l'individuazione e la caratterizzazione delle focalità epatiche [111].

2.3 Nuovi strumenti diagnostici

Solo i due terzi degli HCC mostrano un pattern vascolare tipico, perciò la diagnosi dei noduli atipici rimane una questione controversa [112]. Mentre sia le linee guida EASL che quelle della American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) suggeriscono di eseguire una biopsia in

presenza di qualsiasi nodulo atipico di dimensioni superiori al centimetro [18] [113], le linee guida Asiatiche suggeriscono l'uso di nuovi strumenti diagnostici, come la RM con mezzi di contrasto reticolo-endoteliali o epatospecifici o l'ecografia con mezzo di contrasto [114], riservando l'uso della biopsia solo in caso di reperti dubbi all'imaging. Infatti, nonostante l'elevata specificità, la diagnosi di HCC basata sulla sola individuazione della presenza di neoangiogenesi è poco sensibile, necessitando dell'introduzione di nuove tecnologie [115]. La RM sembra fornire alcuni vantaggi rispetto alla TC, legati alla sua intrinseca capacità di identificare componenti intracellulari come glicogeno, sangue, acqua e metalli e definire altri parametri come la diffusività e la funzionalità biliare [116] [117] [118].

2.3.1 Imaging RM in diffusione (Diffusion-Weighted Imaging, DWI)

DWI è una sequenza RM dedicata, che permette la valutazione del moto casuale (legato agli effetti termici) delle molecole d'acqua (moto Browniano) all'interno dei tessuti biologici. Recentemente, la DWI è stata introdotta nei protocolli di studio RM del fegato. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato l'utilità del coefficiente di diffusione apparente [119] [120] nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne.

2.3.2 RM con mezzi di contrasto epatospecifici

Durante il processo di carcinogenesi si osserva, insieme alla neoangiogenesi, la progressiva perdita della polarizzazione biliare dell'epatocita e lo sconvolgimento della sua struttura secretoria microscopica. Studi recenti hanno descritto nei noduli neoplastici cambiamenti dei carriers di membrana (come OATP, Organic Anionic Transporter Protein e MRP, Multidrug-Resistance Protein) coinvolti nel metabolismo della bilirubina.

La recente introduzione di mezzi di contrasto epatobiliari negli studi di risonanza magnetica e specialmente del composto lipofilico Gd-EOB-DTPA ha fornito uno strumento addizionale per la valutazione della funzione metabolica dei noduli. Infatti, attraverso il legame competitivo con i trasportatori della bilirubina, questi agenti forniscono informazioni sulla funzionalità residua delle proteine della membrana cellulare e delle attività metaboliche intracellulari [121] [122].

Inoltre questi agenti, permettono di valutare sia la dinamica vascolare che le funzioni metaboliche dei noduli epatici in un singolo esame da quando il contrasto è captato dagli epatociti funzionanti a quando viene escreto a livello del polo biliare alla fine della fase intravascolare. Questa fase metabolica si realizza tra i 20 e i 40 minuti dopo l'iniezione.

In studi recenti, la perdita della captazione del mezzo di contrasto nella fase epatobiliare è stata riferita alle condizioni di premalignità (noduli displasici ad alto grado) o di franca malignità, anche in assenza del tipico pattern vascolare [115] [123] [124]. Perciò, l'uso dei mezzi di contrasto epatobiliari può incrementare la sensibilità della RM nella identificazione delle lesioni maligne e pre-maligne.

Recenti studi hanno dimostrato che la combinazione delle informazioni ottenute con la DWI e con i mezzi di contrasto epatospecifici possono fornire indicazioni sul rischio di evoluzione delle lesioni pre-maligne a lesioni maligne franche [117] [118].

2.3.3 PET/TC

Recentemente è stato proposto l'utilizzo della PET/TC come approccio metabolico complementare utile soprattutto per la caratterizzazione di piccoli noduli (0.7-2cm) e in particolare l'utilizzo della F-18 FDG PET/TC o la combinazione di F-18 FDG PET/TC con la C-colina PET/CT. Secondo lo studio di *Wu et al.* [125] la PET/TC con colina mostra una sensibilità maggiore rispetto alla F-18 FDG PET/TC per i noduli tumorali ben differenziati (66,7% contro 35,7%), mentre per i noduli tumorali moderatamente differenziati la sensibilità delle tue tecniche è pressoché

equiparabile (85,7% contro 72,0%); la combinazione delle due può risultare un'ottima strategia, incrementando la sensibilità diagnostica fino al 89,5%.

2.3.4 TC a doppia energia ed imaging spettrale

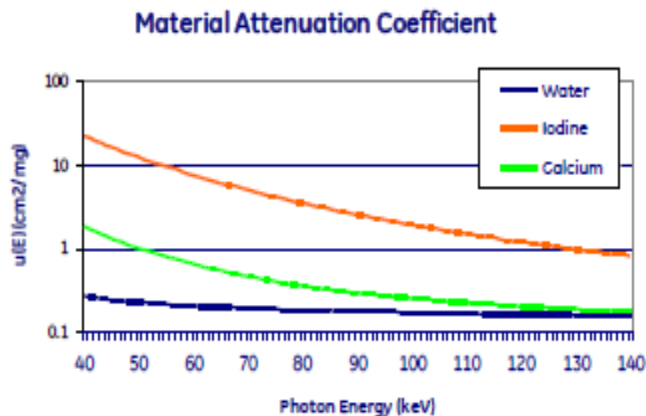
Gemstone Spectral Imaging (GSI), è una nuova applicazione della tecnologia TC a doppia energia radiogena (Dual Energy Computed Tomography, DECT) che utilizza un rapido cambiamento del kilovoltaggio (da 80kVp a 140kVp) per acquisire quasi simultaneamente due campionamenti ad energie diverse, grazie ai quali è possibile ottenere dati relativi alla densità di sostanze diverse che verranno utilizzati per realizzare la separazione fra materiali e produrre immagini spettrali monocromatiche. Il principio della tecnologia DECT è, infatti, quello di rilevare differenze di densità tra sostanze diverse in base alle differenze dei coefficienti di attenuazione di fotoni a energia diversa. In altri termini, conoscendo lo spettro di emissione energetica della sorgente radiogena (doppia negli scanner DSCT di 2^a generazione, singola, come vedremo, nello scanner GSI) è possibile, mediante algoritmi di decomposizione, ricostruire dataset “virtuali” corrispondenti a energie diverse: per esempio, combinando i dati grezzi ottenuti rispettivamente a 80keV e 140keV, si possono generare immagini “virtuali” corrispondenti a una tensione media di 120keV o creare immagini di sottrazione [126].

Il GSI rappresenta una evoluzione dell'attuale DECT a due tubi radiogeni e due detettori, in quanto utilizza una singola sorgente che, grazie al rapido passaggio da bassi kVp ad elevati kVp di energia (“ultra-fast dual energy switching”) e a un sistema di detettori a 128 strati, permette di acquisire dati in meno di 0,5 millisecondi, cioè 165 volte più velocemente di quanto possibile con le tecnologie precedenti, e di scomporre la materia nei suoi diversi costituenti come il calcio, lo iodio e l'acqua. Il vantaggio offerto dall'utilizzo di una architettura a singola fonte di energia è quello di ottenere una decomposizione della materia sull'intero campo di vista di 50cm (SFOV). La tecnologia GSI permette, inoltre, di ridurre fino al 50% gli artefatti da indurimento del fascio causati dall'osso, dal metallo e da altri materiali ad alta densità come lo iodio; infine, permette di individuare accuratamente concentrazioni molto piccole di iodio, con densità inferiore allo 0,5%, e permette di creare una serie di immagini “virtuali” senza mezzo di contrasto (*virtual unenhanced scan*) sottraendo i profili di attenuazione reali, misurati dopo somministrazione di mdc, da quelli dello iodio (*iodine map*), determinati a priori mediante la conoscenza dello spettro energetico applicato [126].

La comprensione del processo di decomposizione della materia, realizzabile tramite la tecnologia a doppia energia, si basa su specifici presupposti:

- L'attenuazione dei raggi X attraverso la materia, è funzione della energia del fascio radiante ed è determinata da due tipi di interazioni atomiche: l'effetto fotoelettrico, che prevale per le basse energie ($< 140\text{keV}$) e l'effetto Compton, prevalente per le energie maggiori.
- Materiali differenti (calcio, acqua, iodio) attenuano differientemente il fascio di raggi X alle diverse energie.
- L'attenuazione dei raggi X attraverso la materia può essere rappresentata graficamente come una curva, in un grafico costruito dai valori dei coefficienti di attenuazione dei materiali (cm^2/mg) sull'asse delle ordinate e i valori delle energie del fascio radiante (keV) sull'asse delle ascisse. È importante sottolineare che la curva corrispondente alla attenuazione dei raggi X che attraversano un dato materiale, può essere rappresentata come la combinazione lineare delle curve di attenuazione di altri due materiali (comunemente si fa riferimento a materiali "di base" come l'acqua e lo iodio); è il caso della curva di attenuazione del tessuto osseo che può essere rappresentata come una combinazione lineare dello iodio e dell'acqua.

Figura 4: Curva di attenuazione dei materiali



Perciò, se misuriamo l'attenuazione del fascio di raggi X attraverso un oggetto, utilizzando due differenti spettri di energia (bassi kVp e alti kVp) alternati rapidamente tra loro, possiamo matematicamente trasformare, grazie ad un apposito software di decomposizione della materia, la misura dell'attenuazione nella misura della densità dei due materiali "di base" che sarebbero serviti per produrre l'attenuazione misurata.

Questo processo è noto, appunto, come decomposizione della materia e fornisce immagini realizzate utilizzando la densità di una coppia di "materiali di base" (material density (MD) basis-pair images).

Le "coppie di materiali di base" più utilizzate nella diagnostica sono l'acqua e lo iodio, dal momento che essi comprendono il range dei numeri atomici dei tessuti normalmente studiati, fornendo immagini facilmente interpretabili; altre possibili coppie sono iodio-calcio o acqua-calcio.

La tecnologia GSI, come anticipato in precedenza, consente di realizzare immagini monocromatiche, un'importante novità in termini di qualità dell'immagine rispetto a quanto gli attuali scanner TC possano offrire. L'imaging TC convenzionale, infatti, misura l'attenuazione dei raggi X attraverso un oggetto e la qualità di un fascio di raggi X è definita in termini di kVp (kilovoltage peak) specificando la massima energia dei fotoni, dato che un fascio di raggi X è un insieme di fotoni ad energie diverse. Le acquisizioni TC "standard" sono, appunto, definite policromatiche poiché quando, per esempio, si setta il kVp a 80kVp il fascio di fotoni che si genera presenta una range di energie compreso tra 0 e 80keV . A tal proposito è importante sottolineare che il kVp definisce il valore massimo di energia presente in un fascio di raggi X policromatico mentre il keV specifica l'energia dei fotoni generati da una sorgente di raggi X monocromatica.

Quando il fascio di raggi X attraversa il paziente aumenta la propria energia media, poiché i fotoni di energia più bassa vengono assorbiti dai tessuti corporei in misura maggiore rispetto a quelli di alta energia. Il fascio emergente, rilevato dai detettori, ha dunque un'energia media maggiore di quella entrante nel paziente. Tale fenomeno è detto "indurimento del fascio" (beam hardening) e dipende principalmente dallo spessore dell'oggetto esaminato e dalla sua composizione: esso aumenta all'aumentare dello spessore o della densità. L'indurimento del fascio può

cambiare i valori HU relativi ai materiali misurati all'interno del campo di vista (SFOV) causando artefatti nell'immagine. Tale fenomeno può essere ridotto utilizzando degli algoritmi di calibrazione TC che correggono l'indurimento del fascio per la densità dell'acqua ma non per quella degli altri materiali [126].

L'immagine monocromatica può essere realizzata, attraverso un preciso calcolo matematico, mediante un software preposto, partendo dai dati relativi alle immagini di densità dei materiali, i cosiddetti "dati grezzi". Essa configura come verrebbe rappresentato l'oggetto in esame se la sorgente radiante producesse solo fotoni X a una singola energia. La tecnologia GSI consente di produrre immagini monocromatiche scegliendo tra 101 differenti livelli di energia keV (40keV - 140keV) passando, cioè, da bassi livelli di energia che producono immagini a maggior contrasto e rumore, ad alti livelli di energia che producono immagini a minor contrasto e rumore. Generalmente, il livello di energia ottimale per ottenere un buon equilibrio tra contrasto e rumore è intorno a 65-77keV, anche se la scelta dipende da quale fase si voglia valutare (arteriosa, venosa o tardiva) e quale sia la regione anatomica di interesse.

In conclusione, l'imaging monocromatico garantisce una migliore qualità dell'immagine grazie alla possibilità di scegliere il valore keV ottimale per il quesito clinico in esame con conseguente riduzione degli artefatti da indurimento del fascio e migliore risoluzione contrastografica; inoltre,

rappresenta un passo significativo verso la realizzazione di un imaging quantitativo.

Utilità della tecnologia GSI nel paziente con HCC

Lo iodio è il costituente principale dei mezzi di contrasto intravascolari-interstiziali per TC. Esso viene integrato in una struttura molecolare che determina l'idrosolubilità, l'osmolarità, la farmacocinetica (biodistribuzione e successiva eliminazione) e la tollerabilità del mezzo di contrasto stesso. I mezzi di contrasto iodati, essendo lo iodio un elemento ad elevato numero atomico ($Z=53$), hanno potere contrastografico positivo, quindi si caratterizzano per una attenuazione dei raggi X nettamente superiore rispetto a quella media dei tessuti corporei e aumentano la differenza di densità (contrasto) tra i compartimenti in cui si distribuiscono e quelli in cui non si distribuiscono, rendendoli direttamente riconoscibili e consentendo di ottenere anche informazioni di tipo funzionale, in particolare relative alla vascolarizzazione. La finalità dei mezzi di contrasto in TC è proprio quella di realizzare una variazione artificiale della densità dei tessuti in cui si distribuiscono, che, altrimenti, non sarebbero direttamente valutabili data la scarsa differenza di densità che presentano rispetto alle strutture circostanti [126].

Come anticipato nell'introduzione tecnica, la tecnologia GSI permette di individuare accuratamente concentrazioni molto piccole di iodio, con

densità inferiore allo 0,5%. Differenti concentrazioni dello iodio avranno differenti curve HU, queste variazioni possono essere dovute alla concentrazione iniziale, al volume del contrasto, alla velocità di iniezione, alla massa corporea del paziente, alla gittata cardiaca, e alla tempistica dei ritardi di scansione. C'è un marcato aumento nei valori HU alle basse energie per le concentrazioni dello iodio e questo è importante in quanto si traduce in maggiore contrasto dei diversi tessuti corporei, per tale motivo la visualizzazione ottimale all'imaging monocromatico della fase arteriosa è stata individuata intorno a 70keV [127].

Date queste premesse, è intuitivo dedurre come la tecnologia GSI ci permetta di caratterizzare meglio le piccole lesioni epatiche all'imaging dinamico, distinguendo tra lesioni captanti o non captanti il mezzo di contrasto. Infatti, all'imaging tradizionale spesso questa distinzione risulta difficile, in quanto ostacolata dalla presenza di artefatti da indurimento del fascio che non permettono di definire bene il coefficiente di attenuazione (misurato in Unità Hounsfield, HU) attribuibile alla lesione.

L'utilità della tecnologia GSI nella diagnostica del HCC si concretizza, soprattutto, nella detezione di noduli neoplastici di piccole dimensioni ($\leq 3\text{cm}$) che presentino un comportamento "atipico" all'imaging dinamico tradizionale [127], fornendo una migliore qualità di immagine in termini di risoluzione contrastografica e rapporto contrasto-rumore (CNR, Contrast-to-Noise-Ratio). Inoltre, grazie al principio di decomposizione della

materia è possibile mediante la tecnologia GSI identificare, separare ed infine quantificare la componente iodica all'interno della lesione, espressione della sua vascolarizzazione arteriosa, ottenendo un parametro quantitativo rappresentato dalla concentrazione di iodio e più recentemente dalla concentrazione volumetrica dello iodio (VIU, Volumetric Iodine Uptake). Quest'ultima si ottiene mediante apposito algoritmo di ricostruzione, dopo segmentazione semi-automatica della lesione o delle lesioni di interesse e decomposizione della materia con analisi delle immagini iodio-acqua. Tale parametro potrebbe rappresentare un nuovo biomarcatore funzionale espressione della neo-angiogenesi, utile non solo ai fini diagnostici, per la differenziazione fra HCC e altre lesioni epatiche [128] [129] [130] ma anche e soprattutto nel follow-up dei pazienti con HCC sottoposti a trattamenti loco-regionali o sistemici [131]. Proprio per le sue potenzialità, questa tecnologia si sta dimostrando molto utile in ambito oncologico, con lo scopo di migliorare la detezione delle neoplasie. [132]

Capitolo 3: STUDIO CLINICO

3.1 Scopo della tesi

Scopo della tesi è stato di valutare la qualità e l'accuratezza nella diagnosi di epatocarcinoma (HCC) delle diverse modalità di visualizzazione (immagini policromatiche, monocromatiche a 70keV e "iodio-acqua") ottenibili con imaging spettrale TC in pazienti cirrotici con epatocarcinoma (HCC), sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (TOF).

3.2 Materiali e Metodi

Lo studio ha incluso tutti i pazienti cirrotici che da Marzo 2013 a Luglio 2014 sono stati sottoposti a TOF dopo esecuzione di esame TC a doppia energia (DECT) quadrifasico, con acquisizione in imaging spettrale nella fase arteriosa parenchimale, previo ottenimento di regolare consenso informato.

Sono stati esclusi i pazienti sottoposti ad esame TC con il protocollo sotto specificato > 120 giorni prima del trapianto e i pazienti sottoposti a trattamenti loco-regionali nell'intervallo di tempo tra lo studio TC ed il trapianto.

Protocollo TC

L'esame TC (Discovery CT750 HD; GE Healthcare, Wisconsin, USA) è stato condotto con tecnica di acquisizione multifasica, includendo un'acquisizione pre-contrastografica e quattro fasi di acquisizione post-contrastografica (fase arteriosa precoce, fase arteriosa parenchimale, fase portale e fase tardiva) dopo somministrazione di 110mL di mezzo di contrasto (Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia) iniettato in vena antecubitale ad una velocità di flusso di 4mL/sec mediante iniettore automatico (MEDRAD Stellant; MEDRAD, INC., Warrendale, PA, USA) e seguito dalla somministrazione di 40 mL di soluzione fisiologica con stessa velocità di flusso.

La fase arteriosa parenchimale è stata acquisita in modalità di imaging spettrale con ritardo di acquisizione calcolato mediante sistema di triggering automatico (Smart Prep; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). In particolare, l'acquisizione è stata impostata con ritardo di 15 secondi dal picco contrastografico calcolato in aorta addominale a livello del tripode celiaco > 100HU.

L'acquisizione in imaging spettrale è stata ottenuta con tecnologia a singolo tubo a rapida oscillazione di kVp (Gemston Spectral Imaging, GSI; GE Healthcare). I parametri di acquisizione sono stati i seguenti: spessore di collimazione 0,625mm, spessore di strato 2,5mm, corrente del tubo 630mA, velocità di rotazione 0,5s, pitch 0,984:1. Le immagini TC sono

state ricostruite usando il software per la decomposizione dei materiali, con kernel di ricostruzione standard, spessore di strato di 1,25mm, intervallo di ricostruzione di 1,25mm e ASIR (adaptive statistical iterative reconstruction) al 40% per ridurre il rumore delle immagini.

È stata registrata la dose radiante assorbita durante l'acquisizione in imaging spettrale, espressa in termini di DLP (dose length product, mGy*cm).

Analisi delle immagini

Le immagini sono state valutate retrospettivamente da un singolo radiologo esperto, in cieco rispetto ai risultati anatomico-patologici. La valutazione quantitativa e qualitativa è stata eseguita su una workstation indipendente (Advantage Windows 4.6; GE Healthcare) utilizzando il software di valutazione specifica per l'imaging spettrale (GSI Viewer; GE Healthcare). Sono state valutate tre serie di immagini: policromatiche (140 kVp), monocromatiche a 70 keV e "iodio-acqua" dopo decomposizione dei materiali [Figura 5].

La diagnosi radiologica di HCC è stata posta secondo le linee guida internazionali; in particolare, i noduli sono stati classificati come HCC quando > 10mm di diametro, in presenza di impregnazione di mezzo di contrasto nella fase arteriosa parenchimale (wash-in) e dismissione nella fase portale e/o tardiva (wash-out) [18].

Analisi qualitativa

Le tre serie di immagini sono state valutate retrospettivamente e separatamente da un radiologo addominale esperto, registrando la qualità complessiva delle immagini, il numero di lesioni visibili e il livello di detezione delle lesioni.

La qualità delle immagini è stata valutata su una scala da 1 a 5 secondo i seguenti parametri: punteggio 1 - non evidenza di rumore o artefatti con dettagli anatomici chiari e soddisfacenti; punteggio 2 - modesti rumore e artefatti con dettagli anatomici meno chiari; punteggio 3 - moderati artefatti e rumore con ridotta confidenza nella identificazione dei dettagli anatomici; punteggio 4 - evidenti rumore ed artefatti con difficoltà alla diagnosi; punteggio 5 - esame non diagnostico per la marcata presenza di rumore ed artefatti.

La detezione delle lesioni è stata valutata su una scala di tre punti: punteggio 1 - buona detezione; punteggio 2 - moderata detezione; punteggio 3 - scarsa o non detezione.

Analisi quantitativa

L'analisi quantitativa è stata eseguita in presenza di nodulo di HCC rilevabile in una o più delle serie esaminate, valutando il rapporto contrasto / rumore (CNR, contrast-to-noise ratio).

In ciascuna serie di immagini è stata selezionata la lesione ipervascolare di maggiori dimensioni ed è stata posizionata una ROI (region-of-interest) ellittica che comprendesse la maggior parte della lesione. Nella stessa immagine assiale è stata poi posizionata una ROI analoga nel contesto del parenchima epatico adiacente, lontano da strutture vascolari, artefatti o aree di disomogeneità parenchimale. Per ottenere dati maggiormente affidabili, tutte le misurazioni sono state ripetute tre volte a tre livelli contigui ed è stato utilizzato il valore medio risultante dalle tre misurazioni. Per tutte le misurazioni, dimensioni, morfologia e posizione delle ROIs sono state mantenute costanti utilizzando la funzione “copia-incolla” [Figura 5]. Il CNR della lesione rispetto al fegato è stato calcolato con la formula:

$$\frac{ROI\ lesione - ROI\ parenchima}{SD\ parenchima}$$

dove ROI lesione e parenchima rappresentano il coefficiente di attenuazione medio (in unità Hounsfield, HU) della lesione e del parenchima epatico non tumorale, mentre SD parenchima rappresenta la deviazione standard ottenuta dalla ROI posizionata nel contesto del parenchima epatico [127].

Anatomia Patologica

Il gold-standard diagnostico è stato rappresentato dal risultato dell'esame anatomico-patologico su fegato espantato.

Lo studio macroscopico e microscopico del fegato espiantato è stato eseguito dalla stessa equipe di patologici dedicati, in cieco rispetto all'esame TC.

L'esame macroscopico è stato eseguito sezionando l'organo in sezioni di 5mm su un piano orizzontale simile a quello ottenuto alla TC. I noduli identificati macroscopicamente sono stati registrati in termini di sede (secondo il sistema classificativo di Coinaud) [133] e dimensioni e successivamente esaminati microscopicamente e classificati secondo i criteri del International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia [14].

Ai fini del presente studio, il risultato anatomo-patologico è stato registrato in termini di positività o negatività per HCC.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata ottenuta con software dedicati (SAS; Cary, NC. USA e MedCalc Statistical Software version 14.8.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) considerando statisticamente significativo un valore di $P < 0.05$.

I dati sono stati analizzati mediante statistiche descrittive (media e deviazione standard, SD) e confrontati con i test del Chi-quadro o di Fisher per dati categorici e i t-test e Wilcoxon per i dati appaiati.

Utilizzando l'anatomia patologica come standard di riferimento, sono stati calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, accuratezza diagnostica a AUC (area under the curve) della diverse serie di immagini TC nella diagnosi di HCC. Le AUC sono state confrontate secondo il metodo *DeLong et al* [134].

3.3 Risultati

Sulla base dei criteri di selezione sopra citati sono stati identificati 36 pazienti sottoposti a TOF dopo TC con acquisizione in imaging spettrale. Un paziente è stato successivamente escluso per errata temporizzazione della fase arteriosa a seguito dell'insorgenza di problemi tecnici durante l'acquisizione. Pertanto l'analisi finale ha incluso un totale di 35 pazienti (maschi/femmine: 28/7; età media $53,9 \pm 9$ anni).

Il tempo medio tra esame TC e TOF è stato di $66,3 \pm 39,7$ giorni (range, 6-120).

La DLP media è stata di $530,4 \pm 104$ mGy*cm (range, 315-891 mGy*cm).

All'esame anatomico-patologico, sono stati identificati complessivamente 23 noduli di HCC in 18 pazienti (51,4%), di cui tre pazienti con due lesioni ed un paziente con tre lesioni; nei restanti pazienti non sono stati riscontrati noduli a significato tumorale. Il diametro massimo medio dei noduli è risultato di $20,4 \pm 8,9$ mm (range 11-44 mm). In particolare, 15 (65,2%) noduli avevano diametro tra 1 cm e 2 cm, 6 (26,1%) noduli tra 2 cm e 3 cm e le rimanenti 2 (8,7%) avevano diametro > 3 cm.

All'analisi delle tre serie di immagini TC sono stati segnalati 19 HCC nelle serie policromatiche, 21 noduli nelle monocromatiche e 21 lesioni nelle immagini "iodio-acqua".

Analisi qualitativa

I dati relativi a qualità delle immagini e detezione delle nodularità ipervascolari sono riportati in [Tabella 7]. Il punteggio assegnato alla qualità delle immagini è stato inferiore a 3 in tutti i casi, ad eccezione di un caso in cui alla serie policromatica è stato assegnato un punteggio di 4 per la presenza di artefatti. Le immagini monocromatiche sono risultate di qualità lievemente superiore rispetto alle restanti serie di immagini, in assenza di differenze statisticamente significative.

Il punteggio relativo alla detezione delle lesioni è risultato sovrapponibile per le immagini monocromatiche e “iodio-acqua” e lievemente superiore per le immagini policromatiche, in assenza di differenze statisticamente significative.

Analisi quantitativa

Il CNR medio è stato di $2 \pm 0,9$ per le immagini policromatiche, $2,8 \pm 1,5$ per le monocromatiche e $4,5 \pm 3,5$ per le immagini “iodio-acqua”. Tale progressivo incremento è risultato statisticamente significativo (policromatiche versus monocromatiche $P=0,0017$; monocromatiche versus “iodio-acqua” $P=0,01$; policromatiche versus “iodio-acqua” $P=0,0002$).

Accuratezza diagnostica

I valori di accuratezza diagnostica calcolati per nodulo (per un totale di 41 valutazioni) e per paziente (35 valutazioni) sono riportate in [Tabella 8].

Le immagini “iodio-acqua” sono risultate associate a valori di accuratezza diagnostica superiori rispetto alle restanti serie di immagini, verosimilmente in rapporto all’incremento del CNR, con differenza statisticamente significativa rispetto alle immagini policromatiche [Figure 6,7].

3.4 Discussione

La TC con imaging spettrale rappresenta una tecnologia in rapido sviluppo che permette da un lato di ridurre l’esposizione radiante in particolare negli studi vascolari e dall’altro, attraverso il principio della decomposizione della materia, di identificare e distinguere strutture a contenuto differente e di quantificare tale contenuto.

Alcuni recenti studi si sono concentrati sulle possibili applicazioni nell’ambito dell’epato-oncologia ed in particolare nella diagnostica del HCC, dove questa tecnologia presenta il vantaggio di fornire dati quantitativi utili sia a fini diagnostici che in corso di follow-up [128] [129] [130] [131] [135]. Tali parametri, infatti, si basano sulla captazione

tumorale dello iodio in fase arteriosa, diretta espressione della vascolarizzazione tumorale.

In pazienti cirrotici la diagnostica non invasiva del HCC si basa sulla identificazione della caratteristica captazione contrastografica in fase arteriosa (wash-in) seguita in fase portale e/o tardiva dalla dismissione del mezzo di contrasto (wash-out), nel contesto di nodularità di almeno 10 mm di diametro assiale massimo [18]. Tali caratteristiche consentono di identificare le nodularità maligne con una specificità ed un valore predittivo positivo che raggiunge il 100%. Tuttavia, a fronte di una elevata specificità, il cosiddetto pattern vascolare tipico identificato sia con TC che con RM è inficiato da una bassa sensibilità, variabile dal 44% al 75%, soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni (1-2cm) [115] [136] [137] [138], spesso per la mancanza di una captazione contrastografica chiaramente distinguibile in fase arteriosa.

L'imaging spettrale ha il vantaggio di non richiedere né mezzo di contrasto né acquisizioni aggiuntive rispetto allo studio multifasico TC convenzionale.

I nostri risultati, in accordo con studi precedenti, dimostrano che l'esposizione radiante rientra entro i parametri previsti dalle attuali normative [139] e che le immagini rielaborate con le diverse modalità di visualizzazione sono di buona qualità (punteggio inferiore a 3 in pressochè tutti i casi) [127] [139] [140].

Nel presente studio sono state paragonate le differenti modalità di visualizzazione delle immagini ottenute con tecnica spettrale in termini sia di qualità sia di accuratezza diagnostica, utilizzando, a differenza di studi precedenti, i dati ottenuti dall'esame dei fegati espianati come gold standard diagnostico.

Come già sottolineato in precedenti studi, le serie policromatiche, utili per una rapida visualizzazione delle immagini e verifica della loro adeguata acquisizione in corso di esame, per quanto di buona qualità presentano un CNR relativamente basso con una minore capacità di discriminazioni delle lesioni [127]. Esse pertanto non devono essere utilizzate a scopo diagnostico ma solo per la verifica iniziale della qualità dell'esame.

Precedenti studi hanno dimostrato che nella diagnostica delle lesioni epatiche ipervascolari, le immagini monocromatiche con pesatura intorno ai 40-70keV sono le più adeguate per la detezione del tumore; in particolare, il miglior rapporto tra detezione delle lesioni e qualità di immagine con valida identificazione dei dettagli anatomici si ottiene intorno a valori di 65-70keV [127]. Sulla base di tali pregresse osservazioni, abbiamo scelto la serie monocromatica a 70keV per valutare la qualità ed il valore diagnostico delle immagini monocromatiche rispetto alle restanti modalità di visualizzazione. I nostri risultati hanno dimostrato che le immagini monocromatiche si associano a buon CNR e ottima qualità delle immagini e detezione delle lesioni ipervascolari.

Tuttavia, la migliore accuratezza diagnostica è stata ottenuta con le immagini “iodio-acqua” dopo processo di decomposizione dei materiali. Questo tipo di visualizzazione offre il vantaggio di un elevatissimo CNR, esaltando le strutture ad alta captazione di iodio in fase arteriosa. Pertanto, diventano rapidamente identificabili le lesioni ipervascolari anche di più piccole dimensioni. La maggiore sensibilità alla presenza di iodio in fase arteriosa può rappresentare la base per la elevata accuratezza diagnostica ottenuta con questa serie di immagini, superiore a quanto riportato fino ad oggi con le routinarie tecniche TC ed RM di acquisizione dinamica, soprattutto nei noduli di piccole dimensioni, che rappresentavano il 65% dei noduli identificati all’esame anatomo-patologico nel presente studio.

Tuttavia, tale modalità di ricostruzione delle immagini non può essere utilizzata a scopo diagnostico in generale in quanto la qualità delle immagini, in termini di definizione delle diverse strutture anatomiche, è relativamente bassa e si producono artefatti da riverbero che possono cancellare i dettagli anatomici. Tale fenomeno è tanto più marcato in presenza di una non perfetta collaborazione del paziente in termini di mantenimento dell’apnea. Per tale motivo il punteggio assegnato alla qualità è stato lievemente inferiore per le immagini “iodio-acqua” rispetto alle serie monocromatiche, pur rimanendo sempre con punteggio superiore a 2 [140].

L'imaging spettrale fornisce inoltre la possibilità di ottenere dati quantitativi, espressione della captazione dello iodio e, pertanto, nella fattispecie della vascolarizzazione arteriosa intratumorale. Si possono infatti ottenere curve spettrali che esprimono la variazione del coefficiente di attenuazione di strutture differenti ai diversi valori di keV. Attraverso l'analisi di tali curve è possibile distinguere strutture diverse e ottenere un parametro medio di coefficiente di attenuazione normalizzato ad una struttura di riferimento, quale l'aorta addominale. È inoltre possibile misurare la concentrazione volumetrica di iodio (VIU, volumetric iodine uptake), previa segmentazione semi-automatica della lesione di interesse. Studi preliminari hanno sottolineato le potenzialità di tali parametri quantitativi, sia a fini diagnostici, nella diagnostica differenziale tra HCC ed altre lesioni epatiche, come emangiomi, angiomiolipomi e iperplasie nodulari focali [128] [129] [130], sia nel follow-up di pazienti in trattamento con sorafenib [131].

In conclusione, i nostri risultati, pur inficiati dal numero relativamente basso di pazienti inclusi, dimostrano che la DECT con imaging spettrale fornisce immagini di buona qualità, in grado di implementare la detezione delle lesioni ipervascolari epatiche, migliorando l'accuratezza nella diagnosi di HCC. In particolare, le serie "iodio-acqua", rapidamente ottenibili da un software specifico in dotazione, risaltano le strutture a contenuto iodico fornendo immagini con elevatissimo CNR che

incrementano la sensibilità della metodica nella diagnostica del HCC (> 85% nel nostro studio), raggiungendo valori di accuratezza complessiva > 90%.

Tabelle

Tabella 7: Punteggi assegnati per qualità delle immagini e detezone delle lesioni

	Policromatica	Monocromatica	Iodio-acqua
Qualità immagini			
Media \pm SD	1,2 \pm 0,58	1,11 \pm 0,40	1,17 \pm 0,38
Punteggio 1 (n, %)	30 (85,7)	32 (91,4)	29 (82,9)
Punteggio 2 (n, %)	4 (11,4)	2 (5,7)	6 (17,1)
Punteggio 3 (n, %)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Punteggio 4 (n, %)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)
Punteggio 5 (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Detezione lesioni			
Numero pazienti	17	17	17
Media \pm SD	1,59 \pm 0,79	1,23 \pm 0,56	1,23 \pm 0,44
Punteggio 1 (n, %)	10 (58,8)	14 (82,3)	13 (77)
Punteggio 2 (n, %)	4 (23,5)	2 (11,8)	4 (23)
Punteggio 3 (n, %)	3 (17,7)	1 (5,9)	0 (0)

Tabella 8: Accuratezza diagnostica

	Policromatica	Monocromatica	Iodio-acqua
Per nodulo (n=41)			
Sensibilità	73,9% (17/23)	82,6% (19/23)	87% (20/23)
Specificità	88,9% (16/18)	88,9% (16/18)	94,4% (17/18)
VPP	89,5% (17/19)	90,5% (19/21)	95,2% (20/21)
VPN	72,7% (16/22)	80% (16/20)	85% (17/20)
Accuratezza	80,5% (33/41)	85,4% (35/41)	90,2% (37/41)
AUC (SE)	0,81 (0,06)	0,85 (0,055)	0,91 (0,045)
Per paziente (n=35)			
Sensibilità	72,2% (13/18)	83,3% (15/18)	88,9% (16/18)
Specificità	94,1% (16/17)	94,1% (16/17)	100% (17/17)
VPP	92,9 (13/14)	93,8% (15/16)	100% (16/16)
VPN	76,2% (16/21)	84,2% (16/19)	89,5% (17/19)
Accuratezza	82,9% (29/35)	88,6% (31/35)	94,3% (33/35)
AUC (SE)	0,83 (0,061)	0,89 (0,054)	0,95 (0,038)

VPP: valore predittivo positivo

VPN: valore predittivo negativo

AUC: area sotto la curva

Figure

Figura 5: Misurazione del rapporto contrasto-rumore (CNR)

Nelle singole serie di immagini (policromatica, a; monocromatica a 70keV, b; “iodio-acqua”, c) è stata posizionata una ROI (region-of-interest) ellittica comprendente la maggior parte della lesione ipervascolare di maggiori dimensioni ed una analoga ROI nel parenchima epatico adiacente. Il CNR è stato calcolato con la formula: $(ROI \text{ lesione} - ROI \text{ parenchima} / SD \text{ parenchima})$, dove SD parenchima rappresenta la deviazione standard ottenuta nel parenchima epatico.



Figura 6: Paziente con singolo nodulo di HCC nel VII segmento epatico

La nodularità è appena percepibile nelle immagini policromatiche (a) e monocromatiche a 70 keV (b), mentre risulta chiaramente riconoscibile nelle immagini “iodio-acqua” (c), sebbene tali immagini risultino di qualità complessivamente inferiore.

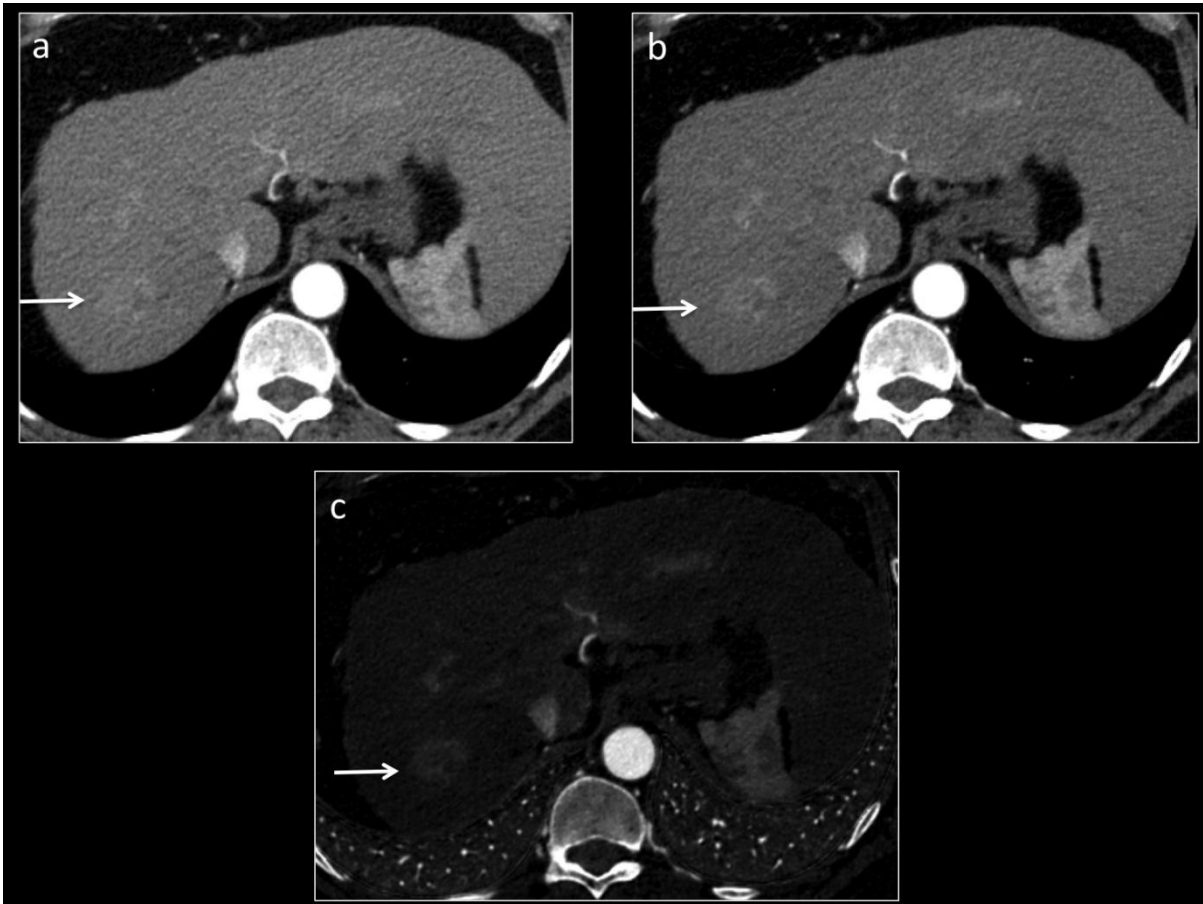
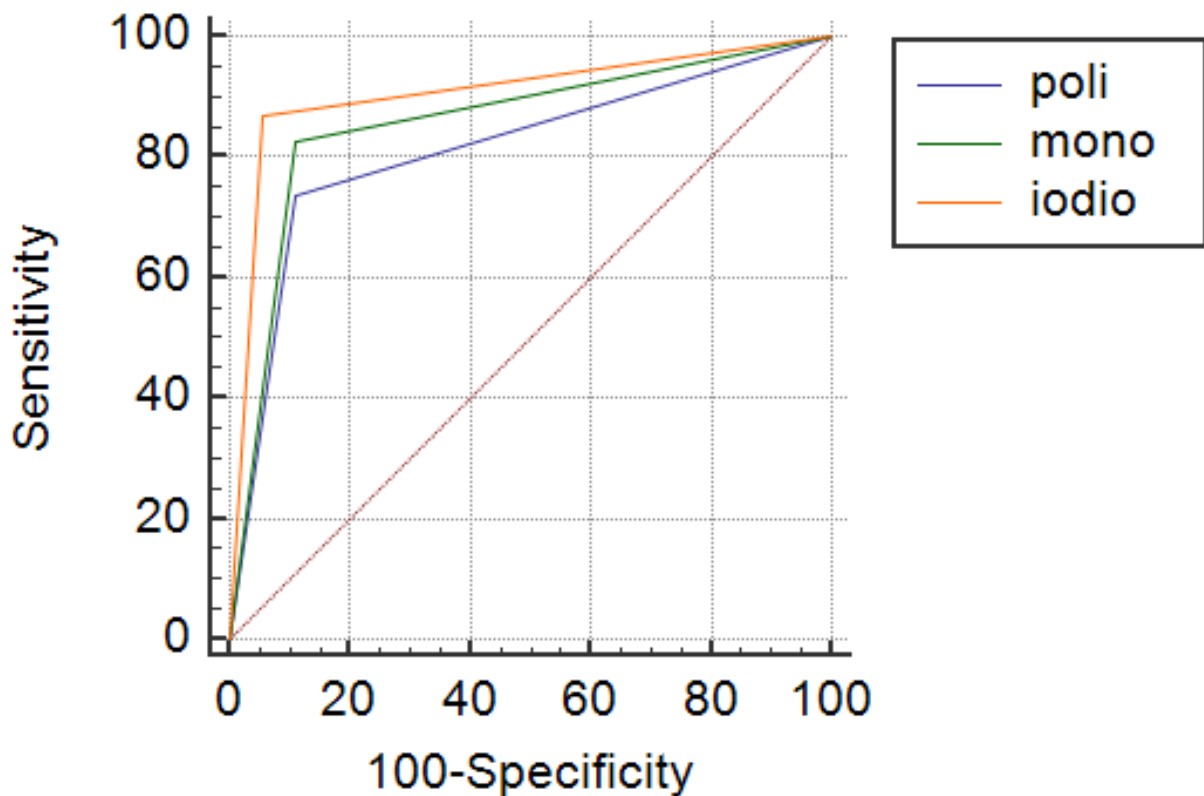


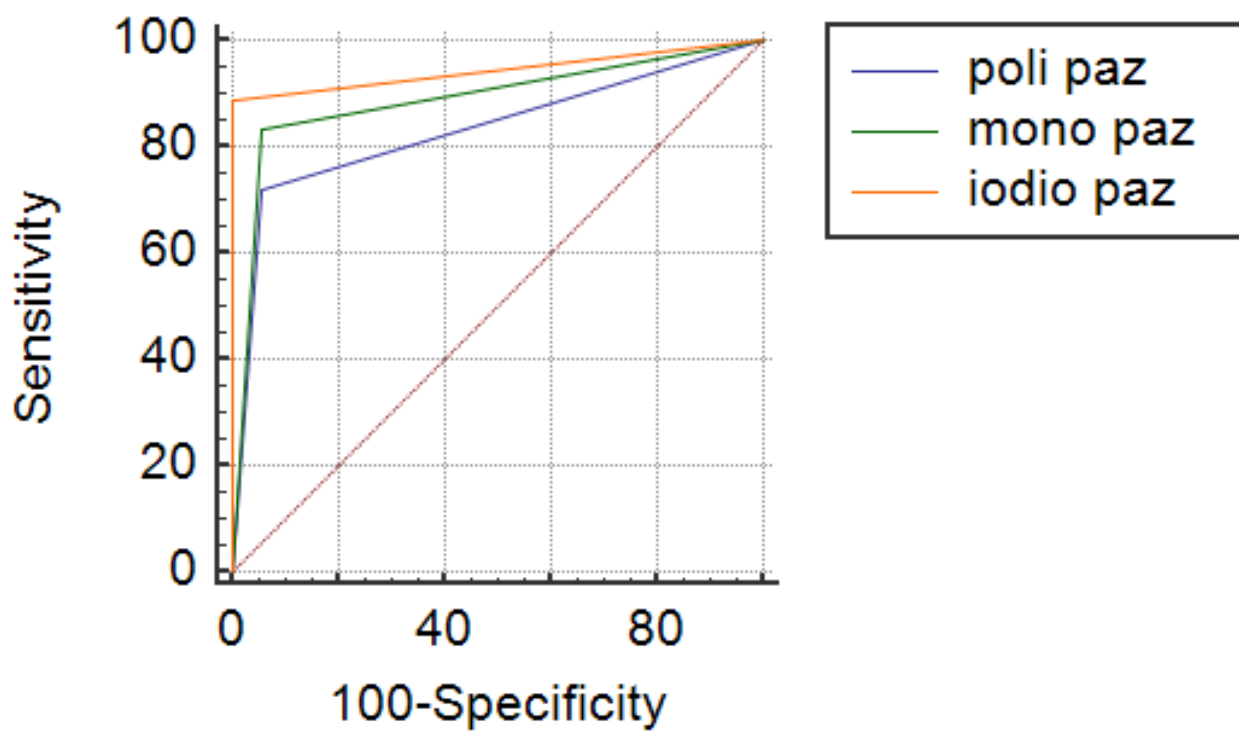
Figura 7: Confronto tra curve ROC (metodo di DeLong)

L'accuratezza diagnostica delle immagini "iodio-acqua" è risultata superiore rispetto alle serie monocromatiche e policromatiche, sia all'analisi per noduli (a) che alla analisi per paziente (b), con differenza statisticamente significativa rispetto alle sole serie policromatiche ($P=0,04$ nell'analisi per nodulo e $P=0,036$ nell'analisi per pazienti).

a)



b)



Bibliografia

- [1] A. Jemal, F. Bray, M. Center, J. Ferlay, E. Ward e D. Forman, «Global cancer statistics,» *CA Cancer J Clin*, vol. 61(2), pp. 69-90, Mar-Apr 2011.
- [2] R. Siegel, D. Naishadham e A. Jemal, «Cancer Statistics 2012,» *CA Cancer J Clin*, vol. 62 (1), pp. 10-29, Jan-Feb 2012.
- [3] J. Bruix, M. Sherman, J. Llovet, M. Beaugrand, R. Lencioni, A. Burroughs, E. Christensen, L. Pagliaro, M. Colombo e J. Rodés, «Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusios of the Barcellona-2000 EASL conference. European Association for the Liver,» *J Hepatol*, vol. 35(3), pp. 421-30, Sep 2001.
- [4] T. Stroffolini, P. Andreone, A. Andriulli, A. Ascione, A. Craxi, M. Chiamonte, D. Galante, O. Manghisi, R. Mazzanti, C. Medaglia, G. Pilleri, G. Rapaccini, R. Simonetti, G. Taliani, M. Tosti, E. Villa e G. Gasbarrini, «Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy,» *J Hepatol*, vol. 29(6), pp. 944-52, Dec 1998.
- [5] K. McGlynn e W. London, «The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future,» *Clin Liver Dis*, vol. 15(2), pp. 223-43, VII-X, May 2011.
- [6] M. Chang, C. Chen, M. Lai, H. Hsu, T. Wu, M. Kong, D. Liang, W. Shau e D. Chen, «Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood hepatoma Study Group,» *N Engl J Med*, vol. 336(26), pp. 1855-9, Jun 1997.
- [7] A. Zanetti, P. Van Damme e D. Shouval, «The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview,» *Vaccine*, vol. 26(49), pp. 6266-73, Nov 2008.
- [8] C. Chen, H. Yang, J. Su, S. You, S. Lu, G. Huang, U. Iloeje e R.-H. S. Group, «Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level,» *JAMA*, vol. 295(1), pp. 65-73, Jan 2006.
- [9] S. Lin, I. Sheen, R. Chien, C. Chu e Y. Liaw, «Long-term beneficial effect of interferon therapy in patiens with chronic hepatitis B virus infection,» *Hepatology*, vol. 29(3), pp. 971-5, Mar 1999.
- [10] Y. Liaw, J. Sung, W. Chow, G. Farrell, C. Lee, H. Yuen, T. Tanwandee, Q. Tao, K. Shue, O. Keene, J. Dixon, D. Gray, J. Sabbat e C. A. L. M. S. Group, «Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease,» *N Engl J Med*, vol. 351(15), pp. 1521-31, Oct 2004.
- [11] L. Rose, T. Bias, C. Mathias, S. Trooskin e J. Fong, «Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection,» *Ann Pharmacother*, vol. 48(8), pp. 1019-29, May 2014.
- [12] A. Di Bisceglie, A. Stoddard, J. Dienstag, M. Shiffman, L. Seeff, H. Bonkovsky, C. Morishima, E. Wright, K. Snow, W. Lee, R. Fontana, T. Morgan, M. Ghany e H.-C. T. Group, «Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon,» *Hepatology*, vol.

53(4), pp. 1100-8, Apr 2011.

- [13] N. Teoh, «Proliferative drive and liver carcinogenesis: too much of good thing?,» vol. 24(12), pp. 1817-25, Dec 2009.
- [14] I. C. G. f. H. Neoplasia, «Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia,» *Hepatology*, vol. 49(2), pp. 658-64, Feb 2009.
- [15] A. Laupacis, D. Feeny, A. Detsky e P. Tugwell, «How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations,» *CMAJ*, vol. 146(4), pp. 473-81, Feb 1992.
- [16] J. Collier e M. Sherman, «Screening for hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 27(1), pp. 273-8, Jan 1988.
- [17] H. El-Serag, «Hepatocellular carcinoma,» *N Engl J Med*, vol. 365(12), pp. 1118-27, 2011.
- [18] J. Bruix, M. Sherman e A. A. f. t. S. o. L. Diseases, «Management of hepatocellular carcinoma: an update,» *Hepatology*, vol. 53(3), pp. 1020-2, Mar 2011.
- [19] S. Song do e S. Bae, «Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period,» *Clin Mol Hepatol*, vol. 18(3), pp. 258-67, Sep 2012.
- [20] H. Oka, A. Tamori, T. Kuroki, K. Kobayashi e S. Yamamoto, «Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 19(1), pp. 61-6, Jan 1994.
- [21] G. Torzilli, M. Minagawa, T. Takayama, K. Inoue, A. Hui, K. Kubota, K. Ohtomo e M. Makuuchi, «20. Torzilli G. et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889–893,» *Hepatology*, vol. 30(4), pp. 889-93, Oct 1999.
- [22] J. Marrero e Z. Feng, «Alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma,» *Gastroenterology*, vol. 138(1), pp. 400-1, Jan 2010.
- [23] L. Bolondi, S. Sofia, S. Siringo, S. Gaiani, A. Casali, G. Zironi, F. Piscaglia, L. Gramantieri, M. Zanetti e M. Sherman, «Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis,» *Gut*, vol. 48(2), pp. 251-9, Feb 2001.
- [24] L. Llovet, A. Burroughs e J. Bruix, «Hepatocellular carcinoma,» *Lancet*, vol. 362(9399), pp. 1907-17, Dec 2003.
- [25] J. Sheu, J. Sung, D. Chen, P. Yang, M. Lai, C. Lee, H. Hsu, C. Chuang, P. Yang e T. Wang, «Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications,» *Gastroenterology*, vol. 89(2), pp. 259-66, Aug 1985.
- [26] J. Bruix, M. Sherman, P. G. Committee e A. A. f. S. o. L. Diseases, «Management of hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 42(5), pp. 1208-36, Nov 2005.

- [27] K. Okuda, T. Ohtsuki, H. Obata, M. Tomimatsu, N. Okazaki, H. Hasegawa, Y. Nakajima e K. Ohinishi, «Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients,» *Cancer*, vol. 56(4), pp. 918-28, Aug 1985.
- [28] N. a. listed, «A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators,» *Hepatology*, vol. 28(3), pp. 751-5, Sep 1998.
- [29] I. Levy, M. Sherman e L. C. S. G. o. t. U. o. Toronto, «Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto,» *Gut*, vol. 50(6), pp. 881-5, Jun 2002.
- [30] A. Chan, S. Fan, R. Poon, T. Cheung, K. Chok, S. Chan e C. Lo, «Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a reined staging system.,» *HPB (Oxford)*, vol. 15(6), pp. 439-48, Jun 2013.
- [31] J. Huang, Y. Zhang, Z. Peng, H. Gao, L. Xu, L. Jiao e M. Chen, «A modified TNM-7 staging system to better predict the survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy,» *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 139(10), pp. 1709-19, Oct 2013.
- [32] T. Leung, A. Tang, W. Lau, P. Lai, K. Leung, J. Lau, S. Yu e P. Johnson, «Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients,» *Cancer*, vol. 94(6), pp. 1760-9, Mar 2002.
- [33] M. Kudo, H. Chung e Y. Osaki, «Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score),» *J Gastroenterol*, vol. 38(3), pp. 207-15, 2003.
- [34] A. Forner, M. Reig, C. De Lope e J. Bruix, «Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects,» *Semin Liver Dis*, vol. 30(1), pp. 61-74, Feb 2010.
- [35] J. Llovet, J. Bustamante, A. Castells, R. Vilana, C. Ayuso Mdel, M. Sala, C. Brù, J. Rodés e J. Bruix, «Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials,» *Hepatology*, vol. 29(1), pp. 62-7, Jan 1999.
- [36] A. Befeler e A. Di Bisceglie, «Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment,» *Gastroenterology*, vol. 122(6), pp. 1609-19, May 2002.
- [37] J. Llovet, C. Brù e J. Bruix, «Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification,» *Semin Liver Dis*, vol. 19(3), pp. 329-38, 1999.
- [38] A. Villanueva, V. Hernandez-Gea e J. Llovet, «Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence,» *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 10(1), pp. 34-42, Jan 2013.
- [39] J. Bruix e J. Llovet, «Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 35(3), pp. 519-24, Mar 2002.

- [40] S. Arii, Y. Yamaoka, S. Futagawa, K. Inoue, K. Kobayashi, M. Kojiro, M. Makuuchi, Y. Nakamura, K. Okita e R. Yamada, «Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan,» *Hepatology*, vol. 32(6), pp. 1224-9, Dec 2000.
- [41] J. Wayne, G. Lauwers, I. Ikai, D. Doherty, J. Belghiti, Y. Yamaoka, J. Regimbeau, D. Nagorney, K. Do, L. Ellis, S. Curley, R. Pollock e J. Vauthey, «Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas,» *Ann Surg*, vol. 235(5), pp. 722-30, May 2002.
- [42] F. Yao, L. Ferrell, N. Bass, J. Watson, P. Bacchetti, A. Venook, N. Ascher e J. Roberts, «Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival,» *Hepatology*, vol. 33(6), pp. 1394-403, Jun 2001.
- [43] V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito e L. Gennari, «Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis,» *N Engl J Med*, vol. 334(11), pp. 693-9, Mar 1996.
- [44] V. Mazzaferro, J. Llovet, R. Miceli, S. Bhoori, M. Schiavo, L. Mariani, T. Camerini, S. Roayaie, M. Schwartz, G. Grazi, R. Adam, P. Neuhaus, M. Salizzoni, J. Bruix, A. Forner, L. De Carlis e U. Cillo, «Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis,» *Lancet Oncol*, vol. 10(1), pp. 35-43, Jan 2009.
- [45] M. Maluccio e A. Covey, «Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma,» *CA Cancer J Clin*, vol. 62(6), pp. 394-9, Nov-Dec 2012.
- [46] S. Ohwada, S. Kawate, K. Hamada, T. Yamada, Y. Sunose, H. Tsutsumi, K. Tago e T. Okabe, «Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma,» *Br J Surg*, vol. 93(3), pp. 339-46, Mar 2006.
- [47] J. Bruix, A. Castells, J. Bosch, F. Feu, J. Fuster, J. Garcia-Pagan, J. Visa, C. Bru e J. Rodés, «Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure,» *Gastroenterology*, vol. 111(4), pp. 1018-22, Oct 1996.
- [48] J. Llovet, J. Fuster e J. Bruix, «Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation,» *Hepatology*, vol. 30(6), pp. 1434-40, Dec 1999.
- [49] T. Huo, H. Lin, C. Hsia, J. Wu, P. Lee, C. Chi e S. Lee, «The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey,» *Am J Gastroenterol*, vol. 102(9), pp. 1920-30, Sep 2007.
- [50] T. Yamashita e S. Kaneko, «Treatment strategies for hepatocellular carcinoma in Japan,» *Hepatol Res*, vol. 43(1), pp. 44-50, Jan 2013.
- [51] J. Llovet, M. Schwartz e V. Mazzaferro, «Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma,» *Semin Liver Dis*, vol. 25(2), pp. 181-200, 2005.
- [52] A. Gluer, N. Cocco, J. Laurence, E. Johnston, M. Hollands, H. Pleass, A. Richardson e V. Lam, «Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma,» *HPB*

(Oxford), vol. 14(5), pp. 285-90, May 2012.

- [53] E. Adachi, T. Maeda, T. Matsumata, K. Shirabe, N. Kinukawa, K. Sugimachi e M. Tsuneyoshi, «Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma,» *Gastroenterology*, vol. 108(3), pp. 768-75, Mar 1995.
- [54] S. Okada, K. Shimada, J. Yamamoto, T. Takayama, T. Kosuge, S. Yamasaki, M. Sakamoto e S. Hirohashi, «Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma,» *Gastroenterology*, vol. 106(6), pp. 1618-24, Jun 1994.
- [55] R. Poor, S. Fan, C. Lo, C. Liu e J. Wong, «Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors,» *Ann Surg*, vol. 229(2), pp. 216-22, Feb 1999.
- [56] K. Shirabe, T. Kanematsu, T. Matsumata, E. Adachi, K. Akazawa e K. Sugimachi, «Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses,» *Hepatology*, vol. 14(5), pp. 802-5, Nov 1991.
- [57] V. Vilgrain, «Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: hepatocellular carcinoma: imaging in assessing treatment efficacy,» *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, vol. 17(4), pp. 374-9, Jun 2010.
- [58] V. Mazzaferro, S. Bhoori, C. Sposito, M. Bongini, M. Langer, R. Miceli e L. Mariani, «Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience,» *Liver Transpl*, vol. Suppl 2:S, pp. 44-57, Oct 2011.
- [59] R. J. Freeman, R. Wiesner, A. Harper, S. McDiarmid, J. Lake, E. Edwards, R. Merion, R. Wolfe, J. Turcotte e L. Teperman, «The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy,» *Liver Transpl*, vol. 8(9), pp. 851-8, Sep 2002.
- [60] J. Llovet, X. Mas, J. Aponte, J. Fuster, M. Navasa, E. Christensen, J. Rodés e J. Bruix, «Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation,» *Gut*, vol. 50(1), pp. 123-8, Jan 2002.
- [61] H. Bismuth, P. Majno e R. Adam, «Liver transplantation for hepatocellular carcinoma,» *Semin Liver Dis*, vol. 19(3), pp. 311-22, 1999.
- [62] M. Lesurtel, B. Mullhaupt, B. Pestalozzi, T. Pfammatter e P. Clavien, «Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis,» *Am J Transplant*, vol. 6(11), pp. 2644-50, Nov 2006.
- [63] G. Gondolesi, S. Roayaie, L. Munoz, L. Kim-Schluger, T. Schiano, T. Fishbein, S. Emre, C. Miller e M. Schwartz, «Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria,» *Ann Surg*, vol. 239(2), pp. 142-9, Feb 2004.
- [64] S. Kawasaki, «Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma,» *Hepatogastroenterology*, vol. 49(43), pp. 53-5, Jan-Feb 2002.

- [65] T. Steinmuller, A. Pascher, I. Sauer, T. Theruvath, A. Muller, U. Settmacher e P. Neuhaus, «Living-donation liver transplantation for hepatocellular carcinoma: time to drop the limitations?,» *Transplant Proc*, vol. 34(6), pp. 2263-4, Sep 2002.
- [66] S. Todo, H. Furukawa e J. S. G. o. O. Transplantation, «Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan,» *Ann Surg*, vol. 240(3), pp. 451-9; discussion 459-61, Sep 2004.
- [67] S. Lee, S. Hwang, D. Moon, C. Ahn, K. Kim, K. Sung, G. Ko, K. Park, T. Ha e G. Song, «Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center,» *Liver Transpl*, vol. 14(7), pp. 935-45, Jul 2008.
- [68] Y. Sugawara, S. Tamura e M. Makuuchi, «Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series,» *Dig Dis*, vol. 25(4), pp. 310-12, 2007.
- [69] J. Trotter, M. Wachs, G. Everson e I. Kam, «Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor,» *N Engl J Med*, vol. 346(14), pp. 1074-82, Apr 2002.
- [70] C. Bartolozzi e R. Lencioni, «Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours,» *Eur Radiol*, vol. 6(5), pp. 682-96, 1996.
- [71] T. Livraghi, A. Giorgio, G. Marin, A. Salmi, I. De Sio, L. Bolondi, M. Pompili, F. Brunello, S. Lazzaroni e G. Torzilli, «Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection,» *Radiology*, vol. 197(1), pp. 101-8, Oct 1995.
- [72] K. Khan, H. Yatsunami, K. Yamasaki, M. Yamasaki, O. Inoue, M. Koga e M. Yano, «Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection,» *J Hepatol*, vol. 32(2), pp. 269-78, Feb 2000.
- [73] M. Koda, Y. Murawaki, A. Mitsuda, K. Ohyama, Y. Horie, T. Suou, H. Kawasaki e S. Ikawa, «Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma,» *Cancer*, vol. 88(3), pp. 529-37, Feb 2000.
- [74] R. Lencioni, H. Allgaier, D. Cioni, M. Olschewski, P. Deibert, L. Crocetti, H. Frings, J. Laubenberger, I. Zuber, H. Blum e C. Bartolozzi, «Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection,» *Radiology*, vol. 228(1), pp. 235-40, Jul 2003.
- [75] T. Livraghi, S. Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni, L. Solbiati e G. Gazelle, «Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection,» *Radiology*, vol. 210(3), pp. 655-61, Mar 1999.
- [76] Y. Cho, J. Kim, M. Kim, H. Rhim e J. Han, «Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies,» *Hepatology*, vol. 49(2), pp. 453-9, Feb 2009.
- [77] S. Shiina, T. Teratani, S. Obi, S. Sato, R. Tateishi, T. Fujishima, T. Ishikawa, Y. Koike, H. Yoshida, T. Kawabe e M. Omata, «A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma,» *Gastroenterology*, vol. 129(1), pp. 122-30, Jul 2005.

- [78] J. Llovet, M. Real, X. Montana, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Solà, J. Rodés, J. Bruix e B. L. C. Group, «Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial,» *Lancet*, vol. 359(9319), pp. 1734-9, May 2002.
- [79] C. Lo, H. Ngan, W. Tso, C. Liu, C. Lam, R. Poon, S. Fan e J. Wong, «Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 35(5), pp. 1164-71, May 2002.
- [80] M. Gottesman, T. Fojo e S. Bates, «Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters,» *Nat Rev Cancer*, vol. 2(1), pp. 48-58, Jan 2002.
- [81] M. Kudo, N. Izumi, N. Kokudo, O. Matsui, M. Sakamoto, O. Nakashima, M. Kojiro, M. Makuuchi e H. E. P. o. J. S. o. Hepatology, «Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version,» *Dig Dis*, vol. 29(3), pp. 339-64, 2011.
- [82] J. Llovet, A. Di Bisceglie, J. Bruix, B. Kramer, R. Lencioni, A. Zhu, M. Sherman, M. Schwartz, M. Lotze, J. Talwalkar, G. Gores e P. o. E. i. H.-D. C. Trials, «Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma,» *J Natl Cancer Inst*, vol. 100(10), pp. 698-711, May 2008.
- [83] T. Vogl, M. Trapp, H. Schroeder, M. Mack, A. Schuster, J. Schmitt, P. Neuhaus e R. Felix, «Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center,» *Radiology*, vol. 214(2), pp. 349-57, Feb 2000.
- [84] A. Poyanli, I. Rozanes, B. Acunas e S. Sencer, «Palliative treatment of hepatocellular carcinoma by chemoembolization,» *Acta Radiol*, vol. 42(6), pp. 602-7, Nov 2001.
- [85] K. Brown, A. Nevins, G. Getrajdman, L. Brody, R. Kurtz, Y. Fong e L. Blungart, «Particle embolization for hepatocellular carcinoma,» *J Vasc Interv Radiol*, vol. 9(5), pp. 822-8, Sep-Oct 1998.
- [86] A. Lewis, M. Gonzalez, A. Lloyd, B. Hall, Y. Tang, S. Willis, S. Leppard, L. Wolfenden, R. Palmer e P. Stratford, «DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization,» *J Vasc Interv Radiol*, vol. 17(2 Pt 1), pp. 335-42, Feb 2006.
- [87] A. Forner, C. Ayuso, M. Varela, J. Rimola, A. Hessheimer, C. De Lope, M. Reig, L. Bianchi, J. Llovet e J. Bruix, «Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable?,» *Cancer*, vol. 115(3), pp. 616-23, Feb 2009.
- [88] J. Lammer, K. Malagari, T. Vogl, F. Pilleul, A. Denys, A. Watkinson, M. Pitton, G. Sergent, T. Pfammatter, S. Terraz, Y. Benhamou, Y. Avajon, T. Gruenberger, M. Pomoni, H. Langenberger, M. Schuchmann, J. Dumortier, C. Mueller, P. Chevallier, R. Lencioni e P. V. Investigators, «Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study,» *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 33(1), pp. 41-52, Feb 2010.
- [89] M. Grosso, C. Vignali, P. Quaretti, A. Nicolini, F. Melchiorre, G. Gallarato, I. Bargellini, P. Petruzzi,

C. Massa Saluzzo, S. Cespi e I. Sarti, «Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study,» *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 31(6), pp. 1141-9, Nov-Dec 2008.

- [90] S. Wilhelm, C. Carter, M. Lynch, T. Lowinger, J. Dumas, R. Smith, B. Schwartz, R. Simatov e S. Kelley, «Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer,» *Nat Rev Drug Discov*, vol. 5(10), pp. 835-44, Oct 2006.
- [91] S. Wilhelm, L. Adnane, P. Newell, A. Villanueva, J. Llovet e M. Lynch, «Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling,» *Mol Cancer Ther*, vol. 7(10), pp. 3129-40, Oct 2008.
- [92] A. Cheng, Y. Kang, Z. Chen, C. Tsao, S. Qin, J. Kim, R. Luo, J. Feng, S. Ye, T. Yang, J. Xu, Y. Sun, H. Liang, J. Liu, J. Wang, W. Tak, H. Pan, K. Burock, J. Zou, D. Voliotis e Z. Guan, «Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial,» *Lancet Oncol*, vol. 10(1), pp. 25-34, Jan 2009.
- [93] J. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J. Blanc, A. De Oliveira, A. Santoro, J. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. Greten, P. Galle, J. Seitz, I. Borbath, D. Haussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis, J. Bruix e S. I. S. Group, «Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma,» *N Engl J Med*, vol. 359(4), pp. 378-90, Jul 2008.
- [94] R. Salem, R. Lewandowski, L. Kulik, E. Wang, R. Ryu, K. Sato, R. Gupta, P. Nikolaidis, F. Miller, V. Yaghmai, S. Ibrahim, S. Senthilnathan, T. Baker, V. Gates, B. Atassi, S. Newman, K. Memon, R. Chen, R. Vogelzang, A. Nemcek, S. Resnick, H. Chrisman, J. Carr, R. Omary e M. Abecassis, «Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma,» *Gastroenterology*, vol. 140(2), pp. 497-507, Feb 2011.
- [95] R. Salem, R. Lewandowski, M. Mulchahy, A. Riaz, R. Ryu, S. Ibrahim, B. Atassi, T. Baker, V. Gates, F. Miller, K. Sato, E. Wang, R. Gupta, A. Benson, S. Newman, R. Omary, M. Abecassis e L. Kulik, «Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes,» *Gastroenterology*, vol. 138(1), pp. 52-64, Jan 2010.
- [96] S. Lo, L. Dawson, E. Kim, N. Mayr, J. Wang, Z. Huang e H. Cardenes, «Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma,» *Discov Med*, vol. 9(48), pp. 404-10, May 2010.
- [97] H. Cardenes, T. Price, S. Perkins, M. Maluccio, P. Kwo, T. Breen, M. Henderson, T. Schefter, K. Tudor, J. Deluca e P. Johnstone, «Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma,» *Clin Transl Oncol*, vol. 12(3), pp. 218-25, Mar 2010.
- [98] D. Andolino, C. Johnson, M. Maluccio, P. Kwo, A. Tector, J. Zook, P. Johnstone e H. Cardenes, «Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 81(4), pp. 447-53, Nov 2011.
- [99] L. Bolondi, S. Gaiani, N. Celli, R. Golfieri, W. Grigioni, S. Leoni, A. Venturi e F. Piscaglia, «Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of

hypovascular hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 42(1), pp. 27-34, Jul 2005.

- [100] B. Choi, C. Kim, M. Han, C. Kim, H. Lee, S. Kim e Y. Kim, «Sonographic characteristics of small hepatocellular carcinoma,» *Gastrointest Radiol*, vol. 14(3), pp. 255-61, Summer 1989.
- [101] M. D'Onofrio, U. Rozzanigo, S. Caffarri, A. Zogno e C. Procacci, «Contrast-enhanced US of hepatocellular carcinoma,» *Radiol Med*, vol. 107(4), pp. 293-303, Apr 2004.
- [102] J. Chezmar, W. Rumancik, A. Megibow, D. Hulnick, R. Nelson e M. Bernardino, «Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging,» *Radiology*, vol. 168(1), pp. 43-7, Jul 1988.
- [103] T. Araki, Y. Itai, S. Furui e A. Tasaka, «Dynamic CT densitometry of hepatic tumors,» *AJR Am J Roetgenol*, vol. 135(5), pp. 1037-43, Nov 1980.
- [104] H. Schoellnast, P. Brader, B. Oberdabering, B. Pisail, H. Deutschmann, G. Fritz, G. Schaffler e M. Tillich, «High-concentration contrast media in multiphasic abdominal multidetector-row computed tomography: effect of increased iodine flow rate on parenchymal and vascular enhancement,» *J Comput Assist Tomogr*, vol. 29(5), pp. 582-7, Sep-Oct 2005.
- [105] F. Shellock e E. Kanal, «Safety of magnetic resonance imaging contrast agents,» *J Magn Reson Imaging*, vol. 10(3), pp. 477-84, Sep 1999.
- [106] J. Earls, N. Theise, J. Weinred, D. DeCorato, G. Krinsky, N. Rofsky, H. Mizrachi e L. Teperman, «Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation,» *Radiology*, vol. 201(1), pp. 207-14, Oct 1996.
- [107] Y. Yamashita, Z. Fan, H. Yamamoto, S. Yoshimatsu, T. Miyazaki, M. Sumi, M. Harada e M. Takahashi, «Spin-echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histopathologic findings,» *J Magn Reason Imaging*, vol. 4(1), pp. 83-90, Jan-Feb 1994.
- [108] R. Lencioni, D. Cioni e C. Bartolozzi, «Focal Liver Lesions. Detection, Characterization, Ablation,» *Medical Radiology*, vol. 13, pp. 182-92, 2005.
- [109] G. Simonetti, A. Del Maschio e C. Bartolozzi, «Trattato Italiano di Risonanza Magnetica,» Ed. Idelson. Gnocchi editore, 1998, pp. 1010-16.
- [110] G. Krinsky, V. Lee, N. Theise, J. Weinreb, N. Rofsky, T. Diflo e L. Teperman, «Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation,» *Radiology*, vol. 219(2), pp. 225-54, May 2001.
- [111] J. Lim, D. Choi, S. Cho, S. Kim, W. Lee, H. Lim, C. Park, S. Paik e Y. Kim, «Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number,» *Radiology*, vol. 220(3), pp. 669-76, Sep 2001.
- [112] L. Bolondi, S. Gaiani, N. Celli, R. Golfieri, W. Grigioni, S. Leoni, A. Venturi e F. Piscaglia, «Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of

hypovascular hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 42(1), pp. 27-34, Jul 2005.

- [113] E. A. F. T. S. o. T. Liver e E. O. F. R. A. T. O. Cancer, «EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma,» *J Hepatol*, vol. 56(4), pp. 908-43, Apr 2012.
- [114] M. Omata, L. Lesmana, R. Tateishi, P. Chen, S. Lin, H. Yoshida, M. Kudo, J. Lee, B. Choi, R. Poon, S. Shiina, A. Cheng, J. Jia, S. Obi, K. Han, W. Jafri, P. Chow, S. Lim, Y. Chawla, U. Budihusodo, R. Gani, C. Lesmana, T. Putrato, Y. Liaw e S. Sarin, «Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma,» *Hepatol Int*, vol. 4(2), pp. 439-74, Mar 2010.
- [115] C. Bartolozzi, V. Battaglia, I. Bargellini, E. Bozzi, D. Campani, L. Pollina e F. Filippini, «Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers,» *Abdom Imaging*, vol. 38(2), pp. 290-6, Apr 2013.
- [116] M. Park, Y. Kim, M. Lee e J. Lee, «Validation of diagnostic criteria using gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (≤ 2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis,» *Acta Radiol*, vol. 54(2), pp. 127-36, Mar 2013.
- [117] Y. Kim, W. Lee, M. Park, S. Kim, H. Rhim e D. Choi, «Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC,» *Radiology*, vol. 265(1), pp. 104-14, Oct 2012.
- [118] M. Park, Y. Kim, M. Lee, W. Lee, Y. Kim, S. Kim, D. Choi e H. Rhim, «Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns,» *Radiology*, vol. 264(3), pp. 761-70, Sep 2012.
- [119] T. Ichikawa, M. Federle, L. Grazioli e W. Marsh, «Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: pre- and posttherapy evaluation with CT and MR imaging,» *Radiology*, vol. 217(1), pp. 145-51, Oct 2000.
- [120] S. Gourtsoyianni, N. Papanikolaou, S. Yarmenitis, T. Maris, A. Karantanas e N. Gourtsoyannis, «Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions,» *Eur Radiol*, vol. 18, pp. 486-92, 2008.
- [121] M. Narita, E. Hatano, S. Arizono, A. Miyagawa-Hayashino, H. Isoda, K. Kitamura, K. Taura, K. Yasuchika, T. Nitta, I. Ikai e S. Uemoto, «Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma,» *J Gastroenterol*, vol. 44(7), pp. 793-8, 2009.
- [122] A. Kitao, Y. Zen, O. Matsui, T. Gabata, S. Kobayashi, W. Koda, K. Kozaka, N. Yoneda, T. Yamashita, S. Kaneko e Y. Nakanima, «Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features,» *Radiology*, vol. 256(3), pp. 817-26, Sep 2010.
- [123] A. Forner, R. Vilana, C. Ayuso, L. Bianchi, M. Solé, J. Ayuso, L. Boix, M. Sala, M. Varela, J. Llovet, B. C e J. Bruix, «Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma,» *Hepatology*, vol. 47(1), pp. 97-104,

Jan 2008.

- [124] S. Kim, J. Lee, M. Kim, Y. Jeon, Y. Park, D. Choi, W. Lee e H. Lim, «Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma,» *AJR Am J Roetgenol*, vol. 192(6), pp. 1675-81, Jun 2009.
- [125] H. Wu, Q. Wang, B. Li, H. Li, W. Zhou e Q. Wang, «F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma,» *Clin Nucl Med*, vol. 36(12), pp. 1092-7, Dec 2011.
- [126] L. Faggioni, F. Paolicchi e E. Neri, «Elementi di Tomografia Computerizzata,» 2010, pp. 86, 99-105, 139-140.
- [127] P. Lv, X. Lin, K. Chen e J. Gao, «Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy,» *Eur Radiol*, vol. 22(10), pp. 2117-24, Oct 2012.
- [128] Y. Yu, N. He, K. Sun, X. Lin, F. Yan e K. Chen, «Differentiating hepatocellular carcinoma from angiomyolipoma of the liver with CT spectral imaging: a preliminary study,» *Clin Radiol*, vol. 68(9), pp. 491-7, Sep 2013.
- [129] Y. Yu, X. Lin, K. Chen, W. Chai, S. Hu, R. Tang, J. Zhang, L. Cao e F. Yan, «Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver: differentiation with CT spectral imaging,» *Eur Radiol*, vol. 23(6), pp. 1660-8, Jun 2013.
- [130] P. Lv, X. Lin, J. Li, W. Li e K. Chen, «Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method,» *Radiology*, vol. 259(3), pp. 720-9, Jun 2011.
- [131] X. Dai, H. Schlemmer, B. Schmidt, K. Hoh, K. Xu, T. Ganten e M. Ganten, «Quantitative therapy response assessment by volumetric iodine-uptake measurement: initial experience in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib,» *Eur J Radiol*, vol. 82(2), pp. 327-34, Feb 2013.
- [132] D. Simons, M. Kachelriess e H. Schlemmer, «Recent developments of dual-energy CT in oncology,» *Eur Radiol*, vol. 24(4), pp. 930-9, Apr 2014.
- [133] C. Claude, *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*, Paris: Masson, 1957.
- [134] E. DeLong, D. DeLong e D. Clarke-Pearson, «Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non parametric approach,» *Biometrics*, vol. 44(3), pp. 837-45, Sep 1988.
- [135] J. Lee, W. Jeong, Y. Kim, S. Song, J. Kim, J. Heo e C. Park, «Dual-energy CT detect recurrent HCC after TACE: initial experience of color-coded iodine CT imaging,» *Eur J Radiol*, vol. 82(4), pp. 569-76, Apr 2013.
- [136] A. Sangiovanni, M. Manini, M. Iavarone, R. Romeo, L. Forzenigo, M. Fraquelli, S. Massironi, C. Della Corte, G. Ronchi, M. Rumi, P. Biondetti e M. Colombo, «The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis,» *Gut*,

vol. 59(5), pp. 638-44, May 2010.

- [137] R. Golfieri, M. Renzulli, V. Lucidi, B. Corcioni, F. Trevisani e L. Bolondi, «Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis,» *Eur Radiol*, vol. 21(6), pp. 1233-42, Jun 2011.
- [138] J. Rimola, A. Forner, S. Tremosini, M. Reig, R. Vilana, L. Bianchi, C. Rodriguez-Lope, M. Solé, C. Ayuso e J. Bruix, «Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI,» *J Hepatol*, vol. 56(6), pp. 1317-23, Jun 2012.
- [139] W. Shuman, D. Green, J. Busey, L. Mitsumori, E. Choi, K. Kopowicz e K. Kanal, «Dual-energy liver: effect of monochromatic imaging on lesion detection, conspicuity, and contrast-to-noise ratio of hypervascular lesions on late arterial phase,» *AJR Am J Roentegenol*, vol. 203(3), pp. 601-6, Sep 2014.
- [140] J. Altenbernd, T. Heusner, A. Ringelstein, S. Ladd, M. Forsting e G. Antoch, «Dual-energy-CT of hypervascular liver lesions in patients with HCC: investigation of image quality and sensitivity,» *Eur Radiol*, vol. 21(4), pp. 738-43, Apr 2011.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Dott.ssa Irene Bargellini che mi ha guidato e supportato durante la stesura di questa tesi.

Tutti i miei grazie sono diretti alla mia fidanzata e alla mia famiglia. Tuttavia non dimentico di ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini all'inizio, durante e alla fine di questa avventura.