



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Fattori prognostici di sopravvivenza e recidiva dopo
resezione epatica per HCC: ruolo dell'approccio
mininvasivo**

**Prognostic factors for survival and recurrence after
liver resection for HCC: the role of the minimally
invasive approach**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Marco Vivarelli

Tesi di laurea di:

Giulia Scibè

Correlatore:

Prof. Federico Mocchegiani

A.A. 2025/2026

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATOCARCINOMA	1
<i>1.1.1 Incidenza e mortalità</i>	1
<i>1.1.2 Impatto clinico globale</i>	1
1.2 FATTORI DI RISCHIO E PATOGENESI	2
<i>1.2.1 Il ruolo delle infezioni</i>	3
<i>1.2.2 Fattori di rischio non infettivi</i>	4
<i>1.2.3 Il ruolo della genetica</i>	5
<i>1.2.4 Prevenzione primaria e sorveglianza</i>	8
1.3 DIAGNOSI DELL'EPATOCARCINOMA	10
<i>1.3.1 Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica con mezzo di contrasto.</i>	10
<i>1.3.2 Ruolo dell'ecografia e delle indagini contrastografiche</i>	17
<i>1.3.3 Ruolo della biopsia epatica nella diagnosi di epatocarcinoma</i>	21
<i>1.3.4 Ruolo dei biomarcatori</i>	22
1.4 CARATTERISTICHE ANATOMOPATOLOGICHE DELL'EPATOCARCINOMA	23
1.5 STADIAZIONE DELLA MALATTIA	25
1.6 PRINCIPALI FATTORI PROGNOSTICI: RUOLO DELLE CARATTERISTICHE TUMORALI, EPATICHE E CLINICHE.	29
1.7 STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL'EPATOCARCINOMA	30
<i>1.7.1 Resezione epatica</i>	32
<i>1.7.2 Trapianto di fegato</i>	36
<i>1.7.3 Trattamenti locoregionali</i>	37
<i>1.7.4 Terapie sistemiche</i>	39
CAPITOLO 2 - RECIDIVA DI MALATTIA	42
2.1 IL FOLLOW-UP	42
<i>2.1.1. Finalità del follow-up</i>	42
<i>2.1.2 Modalità di valutazione e tempistiche del follow up</i>	43
2.2 RECIDIVA DELL'EPATOCARCINOMA: EARLY AND LATE RECURRENCE	44
2.3 FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA	45
<i>2.3.1 Fattori di rischio di recidiva precoce</i>	45
<i>2.3.2 Fattori di rischio di recidiva tardiva</i>	46
2.4 TRATAMENTO DELLA RECIDIVA	47
CAPITOLO 3. STUDIO CLINICO	49
3.1 INTRODUZIONE	49
3.2 MATERIALI E METODI	50
<i>3.2.1 Disegno dello studio e popolazione</i>	50
<i>3.2.2 Raccolta dati e variabili studiate</i>	52
<i>3.2.3 Outcome dello studio</i>	52
<i>3.2.4 Follow-up e definizione della recidiva</i>	53
<i>3.2.5 Analisi Statistica</i>	53
3.3 RISULTATI DELLO STUDIO	54
<i>3.3.1 Selezione della popolazione in studio</i>	54

3.3.2	<i>Baseline characteristics</i>	55
3.3.3	<i>Caratteristiche intraoperatorie, anatomopatologiche e outcome perioperatori</i>	57
3.3.4	<i>Outcome oncologici a lungo termine</i>	59
3.3.5	<i>Analisi della sopravvivenza secondo l'approccio chirurgico e della recurrence free survival</i>	60
3.3.6	<i>Analisi multivariata</i>	62
3.3.7	<i>Analisi mediante IPTW</i>	66
3.3.8	<i>Analisi di sottogruppo</i>	69
3.4	DISCUSSIONE	70
3.5	CONCLUSIONI	76

Bibliografia

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia dell'epatocarcinoma

1.1.1 Incidenza e mortalità

Il carcinoma epatocellulare, anche detto epatocarcinoma (HCC) rappresenta una delle neoplasie più diffuse e letali a livello mondiale, collocandosi al sesto posto per incidenza globale. Secondo le più recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO), l'incidenza della neoplasia è pari a circa 866 000 nuovi casi annui, considerati entrambi i sessi(1). I dati prodotti dal Global Cancer Observatory (GCO) riportano una netta predominanza della patologia nel sesso maschile, con circa 600.000 nuovi casi annui, a fronte dei circa 265 000 nuovi casi annui del sesso femminile(1). Un'ulteriore caratteristica epidemiologica dell'HCC è relativa alla sua distribuzione geografica. Secondo l'International Agency for Research on Cancer, l'incidenza di malattia, espressa come Age-Standardized Rate (ASR), vede al primo posto l'Asia (ASR ~ 10 per 100.000 abitanti), seguita dall'Africa (ASR ~ 8,5), mentre valori ancora più bassi si riscontrano in Europa (ASR ~ 5,1)(2). Nel nord America, America Latina, i Caraibi e l'Oceania la patologia presenta tassi ancora più bassi(2). Per quanto riguarda la mortalità, l'HCC è la terza causa di morte per cancro nel mondo, con circa 786.000 decessi annui(1). Anche in questo caso vi è una predominanza nel sesso maschile (ASR ~ 10,7 per 100.000), rispetto al sesso femminile. In Asia, dove si concentrano la maggior parte dei casi di malattia, l'HCC si colloca al terzo posto tra le cause di morte oncologica mentre è al quarto posto in Africa e all'ottavo posto in Europa. In particolare, in Italia l'epatocarcinoma ha un'incidenza di circa 12.000 nuovi casi annui in entrambi i sessi e una mortalità di circa 9.000 decessi annui(3).

1.1.2 Impatto clinico globale

L'HCC ha un rilevante impatto clinico a livello globale non solo in termini di incidenza ma anche di prevalenza a 5 anni. Secondo le stime prodotte a partire dal database GLOBOCAN, la prevalenza globale a 5 anni dei tumori primitivi del fegato è pari a circa 1.160.000 casi(4), di cui l'80-90% di queste è costituito dall'HCC. La distribuzione geografica della casistica è

concentrata in Asia, dove si osservano circa il 70–72% dei casi globali(4). In Africa ed in Europa si registrano percentuali significativamente inferiori, con rispettivamente circa il 9,4% e 8,7% dei casi globali ciascuna, a conferma della marcata variabilità geografica della neoplasia . Un dato molto rilevante da tenere in considerazione è la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi della malattia. Negli Stati Uniti, secondo i dati raccolti sulla popolazione attraverso il Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, si stima una sopravvivenza relativa a 5 anni intorno al 22,7% nei due sessi per soggetti con diagnosi di HCC (5), con percentuali di sopravvivenza migliori per pazienti con epatocarcinoma localizzato, rispetto a forme più avanzate. La sopravvivenza è significativamente influenzata dai seguenti fattori prognostici: età avanzata, stadio tumorale (secondo la classificazione BCLC), livelli di alfa-fetoproteina (AFP) ed assenza o non radicalità del trattamento. Alcuni studi associano il sesso maschile ad una prognosi più sfavorevole. Recenti studi di coorte condotti su larga scala che hanno dimostrato come la sopravvivenza dei pazienti con HCC rimanga globalmente limitata, seppur con un trend di miglioramento nel tempo, in particolare nei pazienti con malattia a stadi iniziali e trattati con approcci potenzialmente curativi, evidenziando un ruolo cruciale nella diagnosi precoce e dell'ottimizzazione terapeutica(6). Secondo lo studio CONCORD-3, la sopravvivenza netta a 5 anni per l'HCC in Europa nel periodo 2010–2014 varia tra meno del 10% e circa il 30%, con valori più elevati nell'Europa occidentale(7). In Italia, i numeri del cancro, aggiornati al 2023, estrapolati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRT), vedono una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi intorno al 22% in entrambi i sessi e una probabilità di vivere ulteriori 4 anni dopo un anno dalla diagnosi di circa il 40% (8).

1.2 Fattori di rischio e patogenesi

L'insorgenza dell'HCC è strettamente correlata alla presenza di numerosi fattori di rischio che agiscono a livello del parenchima epatico. La neoplasia insorge tipicamente in soggetti geneticamente predisposti esposti a fattori eziologici cronici, soprattutto in presenza di cirrosi epatica. Nel tempo, l'incidenza della neoplasia si è progressivamente spostata dai contesti socio-demograficamente meno sviluppati a quelli maggiormente industrializzati.

Parallelamente a questo fenomeno, si sta osservando una transizione dalle eziologie virali a quelle non virali. Le infezioni da HBV ed HCV sono le cause prevalenti di HCC in Asia e Africa. In Europa e negli Stati Uniti si ha un incremento delle cause metaboliche e legate ad uno scorretto stile di vita, come ad esempio rispettivamente la sindrome metabolica e l'abuso alcolico. Inoltre, vi sono anche condizioni genetiche che determinano un rischio maggiore di HCC, ma la loro diagnosi è raramente individuata al di fuori del Nord America e dell'Europa (9).

1.2.1 Il ruolo delle infezioni

Attraverso una recente review, condotta raccogliendo il materiale scientifico dalle fonti PubMed, EMBASE, Web of Science, e Cochrane Database of Systematic Reviews è stata prodotta una sintesi e stratificazione dei fattori di rischio(10). In questo lavoro sono stati presi in considerazione 101 fattori di rischio non genetici correlati all'incidenza di epatocarcinoma, i quali sono stati a loro volta divisi in cinque classi, I per prove convincenti, II per prove altamente suggestive, III per prove suggestive e IV per prove deboli e risultati non significativi. Di questi fattori di rischio, 48 sono correlati ad un aumento del rischio di HCC, mentre 25 ne determinano una riduzione del rischio. I restanti elementi non si sono dimostrati statisticamente significativi. Secondo i risultati prodotti dallo studio, si conferma la centralità del ruolo dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV), che determina un aumento del rischio di sviluppare HCC pari a circa 12,5 volte, rientrando pertanto in classe II. Su questo tema, elevati livelli di HBsAg si associano ad un rischio maggiore di sviluppo della neoplasia, come anche una positività per gli anticorpi anti-HB-c nei soggetti con HBsAg- negativi e con malattia epatica cronica. Per contro, si ha una riduzione del rischio di HCC in soggetti con epatite B con negatività per l'antigene di superficie (HBsAg). Anche l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) si conferma promotrice dell'aumento del rischio di sviluppo della neoplasia. In questi termini, la terapia antivirale contro l'epatite C comporta una netta riduzione dello stesso rischio, in associazione ad una risposta virologica sostenuta. Un impatto significativo è anche dato dalla co-infezione HBV-HCV(10).

I meccanismi che favoriscono la carcinogenesi sono relativi all'instaurarsi di cicli di danno e rigenerazione del parenchima epatico. L'HBV è dotato dell'enzima trascrittasi inversa, che però non ha attività di correzione di bozze. Questa caratteristica favorisce l'accumulo di mutazioni genetiche, che possono favorire l'insorgenza dell'HCC. Inoltre, il virus è in grado di attuare un'evasione immunitaria, diminuendo la capacità di risposta da parte dei linfociti T citotossici. Questo comporta una conseguente riduzione della sua eliminazione da parte del sistema immunitario. L'integrazione del DNA virale nel genoma dell'ospite è un meccanismo molecolare critico nell'insorgenza dell'HCC. Si è osservato come circa l'85-90% delle cellule tumorali dei pazienti affetti da epatocarcinoma presentino il DNA dell'HBV all'interno del loro genoma. Questo fenomeno determina instabilità genomica ed accumulo di mutazioni(11). Analogamente all'HBV, anche l'HCV contribuisce alla promozione della carcinocenesi epatica attraverso meccanismi di evasione immunitaria e favorendo l'instaurarsi di processi cronici di danno e rigenerazione epatocitaria, fibrosi ed epatite cronica persistente. Questo microambiente infiammatorio cronico promuove l'accumulo di mutazioni genetiche nelle cellule infette e lo sviluppo dell'HCC(12,13). L'HCV ha genoma ad RNA che non si integra all'interno di quello epatocitario ma ne può comunque indurre la trasformazione delle stesse cellule infettate. Questo può avvenire mediante il rimodernamento epigenetico del DNA e tramite l'induzione dell'alterazione di espressione di oncogeni ed oncosoppressori (14). Sono presenti prove suggestive ma meno forti anche per le infezioni da trematodi epatici, fautori di danni epiteliali ed infiammazione.

1.2.2 Fattori di rischio non infettivi

Nonostante la centralità dei fattori infettivi, ad oggi sembrano giocare un ruolo importante anche fattori di rischio non infettivi. Una recente review ha individuato un aumento del rischio di HCC del 90% in correlazione con l'obesità (15). L'eccessivo introito di acidi grassi ed il conseguente aumento spoporzionato della quota di tessuto adiposo, comportano nel tempo l'instaurarsi di una condizione di insulino-resistenza. Questa condizione favorisce la deposizione di lipidi a livello muscolare ed epatico. A fronte di questi meccanismi, lo stress ossidativo ed il quadro pro-infiammatorio che si sviluppano nel parenchima epatico

determinano l'insorgenza della NAFLD, ulteriore condizione favorente lo sviluppo del HCC(16). Rientrano tra i fattori di rischio non infettivi anche il riscontro di elevati livelli di enzimi epatici e bassi livelli di piastrine(17). Tra le patologie metaboliche, oltre all'obesità, è importante includere anche il ruolo del diabete, tramite i meccanismi di stress ossidativo, danni al DNA ed accumulo di mutazioni, oltre all'infiammazione con conseguente danno cellulare, fibrosi ed infine cirrosi. Si ricordi, inoltre, come il progressivo danno epatico possa essere promosso dall'abuso alcolico prolungato. Il tutto porta quindi alla centralità di uno stile di vita quanto più sano. Sul versante farmacologico, l'uso di metformina(18), di antagonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1RA) (19), aspirina(20) e statine(21) si associano ad una riduzione del rischio di sviluppo di epatocarcinoma. Contrariamente ad essi invece l'uso di agenti soppressori dell'acidità gastrica e degli inibitori di pompa protonica ne favorirebbero la possibilità di sviluppo (22).

1.2.3 Il ruolo della genetica

L'HCC si sviluppa nella gran parte dei casi in un contesto di cirrosi epatica, la quale a sua volta si instaura a fronte di meccanismi di infiammazione, progressiva fibrosi, ed instabilità genetica. Questa cascata di eventi fisiopatologici è innescata comunemente da tutti i fattori di rischio sopra citati. Ciononostante, è presente una quota, inferiore ma comunque rilevante, di neoplasie che si sviluppano in assenza di cirrosi. Tale evenienza è correlata alla presenza di condizioni genetiche predisponenti o di specifici contesti eziologici, a suggerire come la trasformazione neoplastica degli epatociti possa verificarsi attraverso meccanismi molecolari distinti rispetto a quelli associati alla cirrosi, ma comunque convergenti verso il danno genetico e la carcinogenesi(9). È possibile distinguere una predisposizione monogenica rispetto alla forma poligenica. Nel primo gruppo rientrano patologie come l'emocromatosi ereditaria (HH), la malattia di Wilson (WD), la tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT1), la porfiria cutanea tarda (PCT) ed il deficit di α -1-antitripsina. Il rischio maggiore si associa all'emocromatosi per la presenza di un elevato quadro di sovraccarico marziale, mentre è più raro nella malattia di Wilson, associata all'accumulo di rame. La tirosinemia ereditaria è una patologia autosomica recessiva caratterizzata da una carenza dell'enzima fumarilacetoacetato

idrolasi. Questo comporta un accumulo di metaboliti tossici nel fegato, che a loro volta provocano instabilità cromosomica ed alterazione dei processi cellulari. L'HT1 ha un basso tasso di sopravvivenza (29%) e nei sopravvissuti con HT1 non trattato, l'HCC può svilupparsi con un tasso di incidenza di quasi il 40%, già a partire dai primi anni di vita(23).

La PCT è la forma più rappresentata di porfiria ed è data da una carenza di uroporfirinogeno decarbossilasi e da un'alterata sintesi del gruppo eme. La patologia insorge più frequentemente come forma sporadica, in presenza di condizioni come l'abuso alcolico, infezione da epatite C e mutazione del gene HFE. La forma familiare si configura in una malattia autosomica dominante che riguarda il gene UROD e rappresenta circa il 20%-25% di tutti i casi. Si ha un accumulo epatico di porfirine, che può determinare danni al parenchima epatico, fino alla cirrosi. Il tutto provoca a sua volta un aumento del rischio di sviluppo di HCC(24).

Il deficit di α -1-antitripsina è una patologia autosomica recessiva che riguarda il gene SERPINA1. In presenza di alleli anomali, si ha un mal ripiegamento delle proteine A1AT che quindi si aggregano all'interno degli epatociti e provocano infiammazione. In base al grado di deficit si ha un diverso rischio di malattie epatiche, che è maggiore nei soggetti con omozigosi(25).

Attraverso la ricerca scientifica sono stati anche individuati 32 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 24 loci associati all'HCC. La maggior parte deriva da meccanismi inerenti il ciclo cellulare, l'apoptosi, la proliferazione cellulare, l'infiammazione, il metabolismo lipidico ed il silenziamento mediato dai microRNA. In particolare, sono stati ampiamente studiati 2 polimorfismi a singolo nucleotide, TM6SF2, e PNPLA3, rispettivamente codificanti per una proteina di membrana del reticolo endoplasmatico che partecipa nei processi di secrezione delle lipoproteine a bassissima densità e del metabolismo lipidico, e per la proteina adiponutrina. Le mutazioni sono con perdita di funzione e si associano all'accumulo di grasso intraepatico, determinando un aumento del rischio di HCC(9). Sono stati condotti numerosi studi alla ricerca di geni di predisposizione al cancro. La maggior parte di questi si sono rivelati essere geni di riparo del DNA, correlati ai processi di ricombinazione omologa e del riparo del mismatch, già noti per altre neoplasie ereditarie. Tuttavia la loro relazione con l'epatocarcinoma non è ancora chiara(9).

Ad oggi, è possibile usufruire di nuove tecnologie come il Next-generation-sequencing (NGS). Questa nuova metodica permette di valutare in contemporanea un numero molto elevato di frammenti genetici, restituendo un'analisi dettagliata degli stessi e di specifiche regioni di interesse. L'NGS è diventato uno strumento centrale per le analisi genomiche in numerosi studi. Tra questi, il lavoro "Nationwide comprehensive genomic profiling defines the genomic landscape of hepatocellular carcinoma across etiologies" (Scientific Reports, 2025) (26) ne è un esempio di importante rilievo. Si tratta di uno studio osservazione retrospettivo condotto su circa 500 pazienti che ha come obiettivi la caratterizzazione del panorama mutazionale complessivo dell'epatocarcinoma, la valutazione delle modifiche dello stesso in relazione con le diverse eziologie della neoplasia e lo studio della relazione tra il Tumor Mutational Burden (TMB), numero totale di mutazioni somatiche per megabase nel DNA delle cellule neoplastiche, e le alterazioni dei geni di riparo del DNA appartenenti al sistema di riparo omologo (HRR, homologous recombination repair). I geni più frequentemente alterati sono stati individuati e relazionati anche in base alle diverse eziologie di HCC, riferendosi alle forme legate alle infezioni da HBV, HCV e alle forme non correlate ad eziologie virali. Sono stati presi in considerazione, e confrontati, anche lo stato del HRD (positivo in base alla presenza di almeno un'alterazione a carico del gene HRR) ed il TMB. Un ruolo centrale è svolto dal gene TERT (telomerase reverse transcriptase), le cui mutazioni del sito di splicing sono le più frequenti in tutte le eziologie, dato comunque già noto nella letteratura scientifica(26). Ad ogni modo, questa evidenza rafforza il ruolo di TERT come elemento centrale e precoce della carcinogenesi. In ordine di frequenza sono stati individuati anche i geni TP53 (tumor protein p53) e CTNNB1 (gene codificante la beta-catenina, una molecola di adesione che agisce come segnale in diversi pathway cellulari), la cui frequenza di mutazione elevata non mostra differenze significative tra le diverse eziologie(26). Solo i geni driver AXIN1 (gene coinvolto nella crescita tumorale, collegato all'attivazione del pathway Wnt) e DDR2, hanno mostrato una modesta differenza tra i sottotipi: il primo è risultato più frequente nell'HCC correlato all'HCV, mentre DDR2 nell'HCC non legato alla presenza di una sottostante infezione virale(26). Per quanto riguarda il Tumor Mutational Burden, questo ha livelli generalmente bassi, con valori ancor più ridotti nell'epatocarcinoma ad eziologia non infettiva rispetto alla forma legata all'HCV. In oltre non si è osservata alcuna

connessione i livelli di TMB e le alterazioni dei geni del riparo omologo del genoma, escludendo la possibilità che l'HRD possa generare un fenotipo altamente mutato nell'HCC(26). I risultati dello studio confermano quindi la presenza di un profilo mutazione conservato tra i vari sottotipi eziologici di HCC, lasciando intendere una possibile condivisione di meccanismi oncogenici, in via del tutto indipendente rispetto all'epatopatia di base (26).

1.2.4 Prevenzione primaria e sorveglianza

L'HCC è una neoplasia ad alto impatto epidemiologico e clinico nella popolazione mondiale. Per questo motivo hanno un ruolo centrale la prevenzione primaria, ovvero l'insieme degli interventi volti a ridurre il rischio di insorgenza di neoplasia, e le strategie di sorveglianza attiva, intese come il monitoraggio periodico al fine di individuare una diagnosi quanto più precoce, promosse sui pazienti ad alto rischio.

Più della metà dei casi di HCC insorgono su fegato cirrotico. Per questo motivo è fondamentale intervenire sui fattori che possano portare allo sviluppo di cirrosi epatica, prime tra tutti le infezioni virali. In termini di prevenzione primaria uno degli interventi più importanti fa riferimento alla vaccinazione contro l'HBV. La sua ampia diffusione, ed efficacia, nel mondo ha determinato un progressivo cambiamento eziologico, con netta riduzione delle cause infettive a fronte di un incremento delle cause metaboliche e non virali(27). D'altro canto, invece, nei soggetti con infezione da HBV, un ruolo centrale è stato riconosciuto dai trattamenti farmacologici basati sull'uso di antivirali per ridurre il rischio di sviluppo di HCC. Lo specifico tipo di trattamento antivirale è proposto dalle linee guida "EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma"(28). L'uso di analoghi nucleosidici o nucleotidici diretti, in particolare quelli di prima linea come il Tenofovir e l'Entecavir, determina una netta riduzione del rischio di sviluppo di tumore. Per quando riguarda invece l'infezione da HCV, secondo le stesse linee guida, non vi sono studi diretti che abbiano constatato come il trattamento con antivirali ad azione diretta determini una riduzione del rischio di sviluppo di HCC(28). Tuttavia, il trattamento dovrebbe

essere eseguito poiché determina una riduzione del rischio di sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze, in cui rientra anche l'epatocarcinoma. Le linee guida EASL riportano ulteriori raccomandazioni in merito alla prevenzione primaria per quanto riguarda tutte le eziologie correlate a cause metaboliche e legate allo stile di vita che possono determinare un aumento del rischio di sviluppo di HCC. Si raccomanda una riduzione del peso corporeo, l'abolizione del consumo alcolico e del fumo di sigaretta (28).

La prevenzione primaria consente di ridurre il rischio di insorgenza della malattia ma non ne elimina completamente la possibilità che questa possa verificarsi. In questo contesto si inserisce quindi l'importanza dello screening, in particolare modo nei pazienti ad alto rischio, per effettuare una diagnosi precoce ed impostare un trattamento già dalle prime fasi di malattia. Tutto questo impatta non tanto sull'incidenza quanto sulla possibilità di ridurre il rischio di morte per epatocarcinoma(28). Si raccomanda per le categorie a rischio aumentato l'esecuzione di un'ecografia epatica a cadenza semestrale. A questa si può associare anche la valutazione dei livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP). La positività per uno di questi esami impone l'esecuzione di una tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, risonanza magnetica o la valutazione istologica(28). Tuttavia ad oggi lo screening oncologico presenta diversi limiti(29), sia per quanto riguarda le prestazioni subottimali delle metodiche diagnostiche che in relazione alla complessità dell'algoritmo. L'ecografia, attuale test di screening standard, ha una sensibilità intorno al 50%, che può arrivare fino al 70% se combinata con l'AFP per rilevare l'HCC in fase precoce(30). L'intervallo temporale di 6 mesi tra le valutazioni strumentali potrebbe non essere idoneo per tutti i pazienti, soprattutto per quelli con un profilo di rischio più alto. Anche la popolazione da sottoporre ai programmi di screening di sorveglianza per HCC sta cambiando. Questa fa riferimento a modelli di costo-efficacia, che tengono in considerazione il numero di soggetti necessari da sottoporre a screening per individuare un caso (Number Needed to Screen), ma anche dei costi complessivi della sanità e del beneficio clinico, in riferimento alla sopravvivenza. Storicamente la popolazione target faceva riferimento a pazienti con cirrosi epatica, quando l'incidenza annuale di HCC era maggiore dell'1,5%, un valore soglia molto basso nel tempo in cui le infezioni virali dilagavano nel mondo ed erano la principale causa di cirrosi. Oggi

giorno lo scenario clinico è differente, facendo riferimento all'aumento del peso delle epatopatie metaboliche in riferimento alla riduzione dell'impatto delle forme virali. Questo ne ha comportato come l'incidenza del cancro epatocellulare risultasse spesso inferiore alla soglia comunemente presa in considerazione per avvalorare l'utilità di uno screening sistematico, rendendo già difficile l'individuazione di soggetti che ne possano effettivamente giovare. Si deve considerare anche come nelle forme associate a NAFLD, la neoplasia possa presentarsi anche nelle condizioni di alto grado di fibrosi, ma in assenza di cirrosi. Questo dato sottende alla necessità di allargare i programmi di sorveglianza ad una popolazione più ampia, con un conseguente incremento dei costi e del rischio relativo agli effetti indesiderati determinati da procedure diagnostiche non necessarie(30). Per queste ragioni emerge la necessità di nuove strategie di stratificazione del rischio che possano individuare accuratamente i pazienti con probabilità sufficientemente elevata da sviluppare l'HCC, al fine di avere programmi di sorveglianza efficaci, sostenibili in termini di costi e clinicamente appropriati rispetto al contesto epidemiologico attuale. Ad oggi uno degli obiettivi della ricerca fa riferimento allo sviluppo di strategie più personalizzate, basate su modelli di stratificazione del rischio che integrino informazioni cliniche, caratteristiche dell'epatopatia e nuovi biomarcatori. Le nuove prospettive vedono anche l'introduzione di pannelli biomolecolari più precisi e l'integrazione con tecniche di imaging avanzate. Questo potrebbe migliorare la diagnosi precoce, rendendo lo screening più efficace e sostenibile.

1.3 Diagnosi dell'epatocarcinoma

1.3.1 Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

Gli strumenti radiologici svolgono un ruolo centrale per la diagnosi di epatocarcinoma. Essi consentono la visualizzazione delle caratteristiche primarie della neoplasia epatica e guidano la stadiazione della stessa. È noto come un elemento cardine nel processo di cancerogenesi, in particolare nella malattia epatica, sia proprio la modifica della vascolarizzazione del parenchima epatico coinvolto. Questo processo si rende visibile all'imaging mediante l'assorbimento del contrasto, descrivendo un iperenhancement in fase arteriosa (APHE) in

tomografia computerizzata e risonanza magnetica. Un ulteriore segno patognomiconico del cancro epatocellulare è stato riconosciuto nel rapido washout in fase venosa portale e/o ritardata.

Il LI-RADS (Liver-Imaging-Reporting and Data System,) (31) è un sistema, introdotto dall'American College of Radiology, attraverso il quale si ottiene una standardizzazione della terminologia descrittiva delle lesioni, della tecnica di acquisizione delle immagini e dell'interpretazione delle stesse nei pazienti ad alto rischio di HCC. Sono presenti due algoritmi, uno dedicato a TC e RM e l'altro per la CEUS, attraverso i quali ogni osservazione viene posta all'interno di una categoria rappresentativa della probabilità stimata di malignità e di epatocarcinoma. Per quanto riguarda la modalità di esecuzione delle indagini diagnostiche, secondo l'algoritmo, la tomografia computerizzata deve prevedere l'uso di un macchinario TC multidetettore, dotato di almeno 8 detettori, ed una fase assiale(31). Il protocollo di scansione dovrebbe prevedere sia una scansione priva di contrasto che tre scansioni con contrasto, comprendenti una prima fase arteriosa tardiva (a circa 25-30 secondi dall'iniezione di contrasto), una fase venosa portale (dopo 60-80 secondi) ed una fase di equilibrio, a 2-5 minuti dopo la somministrazione del contrasto(31). Per la TC gli agenti contrastografici usati sono di tipo extracellulare, a differenza di quelli per la RM che possono essere invece sia extracellulari che anche epatobiliari. La risonanza magnetica necessita di un campo magnetico di 1,5 o 3 Tesla. Il protocollo prevede l'acquisizione delle seguenti sequenze: T1 pesate senza mezzo di contrasto in fase e fuori fase, T2 pesate senza mezzo di contrasto con soppressione del grasso, T1 contrastate usando sequenze 3D con uno spessore minore di 5 mm per ciascuna fetta, includendo la fase pre-contrasto, fase arteriosa e fase veno portale, sequenze con mezzi di contrasto extracellulari o gadobenato dimeglumina in fase tardiva mentre con l'uso di gadoxetato disodico si necessitano di una fase di transizione ed una fase epatobiliare (31).

Secondo le linee guida EASL(28) è fortemente raccomandata l'esecuzione di TC o RM con contrasto senza alcuna preferenza tra loro. La loro equivalenza deriva dal fatto che, sebbene la RM abbia una sensibilità maggiore rispetto alla TC, la specificità di questi due esami radiologici è pressoché uguale. In merito agli agenti contrastografici usati nella RM, le stesse

linee guida prediligono l'uso di mezzi di contrasto extracellulari rispetto a quelli epatospecifici (HBA), come il gadotexato disodico ed il gadobenato dimeglumina. Questi ultimi sono ottimi indicatori della funzione epatocellulare perché sono captati direttamente dagli epatociti funzionanti per mezzo di un trasportatore da loro espresso (OATP). Le lesioni composte da epatociti non più funzionanti appaiono ipointense nelle sequenze T1 in fase epatobiliare, contrariamente al parenchima epatico sano che appare iperintenso. Questa caratteristica di ipointensità non è però unicamente espressa dall'epatocarcinoma, ma può riscontrarsi anche in altri tipi di lesione, determinando un incremento dei possibili falsi positivi. La HBA-RM (risonanza magnetica con mezzo di contrasto epatospecifico) ha una maggiore sensibilità, in quanto consente di riconoscere precocemente lesioni con epatociti alterati, ma presenta una più bassa specificità rispetto ai mezzi di contrasto extracellulari(31).

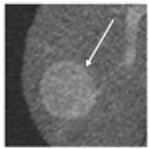
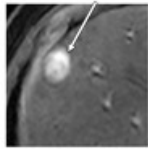
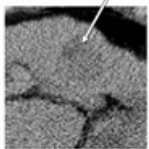
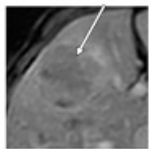
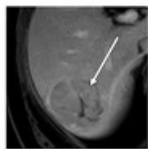
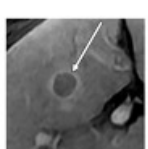
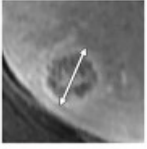
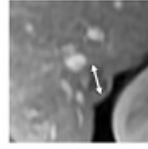
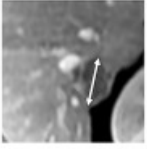
Major Feature	Definition	Examples		
		CT	MRI-ECA	MRI-Gadoxetate
Nonrim arterial phase hyperenhancement (APHE)	Nonrim-like enhancement in arterial phase unequivocally greater in whole or in part than liver. Enhancing part must be higher in attenuation or intensity than liver in arterial phase. Comment: Nonrim APHE is required for LR-5 categorization.	 Arterial phase	 Arterial phase	 Arterial phase
Nonperipheral washout appearance ("washout")	Nonperipheral visually assessed temporal reduction in enhancement in whole or in part relative to composite liver tissue from earlier to later phase resulting in hypoenhancement in the extracellular phase: • portal venous or delayed phase with ECA or gadobenate • portal venous phase with gadoxetate	 Portal or delayed phase	 Portal or delayed phase	 Portal phase only
Enhancing capsule appearance ("capsule")	Smooth, uniform, sharp border around most or all of an observation, unequivocally thicker or more conspicuous than fibrotic tissue around background nodules, and visible as enhancing rim in portal venous phase, delayed phase, or transitional phase.	 Portal or delayed phase	 Portal or delayed phase	 Portal or transitional
		Examples		
Size	Largest outer-edge-to-outer-edge dimension of an observation Comment: Do not measure in arterial phase or DWI if margins are clearly visible on different phase or sequence (size may be overestimated in arterial phase due to summation with periobservation enhancement and is not measured reliably on DWI due to anatomic distortion).	 Pick phase, sequence, plane in which margins are clearest	 Include "capsule" in measurement	
Threshold growth	Size increase of a mass by $\geq 50\%$ in ≤ 6 months Comments: • Measure on same phase, sequence, and plane if possible. • Apply threshold growth only if there is a prior CT or MRI exam. Do not assess threshold growth by comparing to prior US or CEUS exams.	 50% size increase in 4 months		

Figura 1 Principali caratteristiche radiologiche maggiori secondo il sistema LI-RADS per la diagnosi non invasiva dell'epatocarcinoma. Modificata da Chernyak et al., Radiology, 2018.

Il sistema LI-RADS analizza le principali caratteristiche delle immagini suggestive per HCC. L'APHE, enhancement non periferico in fase arteriosa dell'area di interesse, per essere classificato come tale, deve essere dotato di intensità (se si parla di RM) od attenuazione (in riferimento alla TC) inequivocabilmente maggiore rispetto alla restante parte del parenchima epatico circostante (figura 1). Vi è anche una differenza tra APHE periferico, ovvero un tipo

di enhancement in fase arteriosa confinato alla periferia dell'area in studio, rispetto a quello non periferico, tipico invece dell'HCC. [29] Questa diversa caratteristica sottende alla presenza di una neoformazione con malignità differente. Ciò è motivato anche dalle caratteristiche biologiche dell'epatocarcinoma, la cui crescita nodulare porta con sé una forte neoangiogenesi soprattutto di tipo arterioso che giustifica le caratteristiche di enhancement non periferico in fase arteriosa. Tra le caratteristiche prese in considerazione dal sistema LI-RADS vi è anche il criterio dimensionale per il quale sono state individuate due soglie di rischio per l'HCC: 10 mm e 20 mm. Generalmente i noduli di rigenerazione e displastici non maligni hanno dimensioni inferiori a 15 mm; sporadicamente superano i 20 mm. Per contro, gli epatocarcinomi possono acquisire un'ampia gamma di dimensioni, da forme più piccole a quelle più grandi. Si è osservata una relazione diretta tra diametro della lesione e probabilità di neoplasia. Tecnicamente le lesioni focali di dimensioni maggiori sono caratterizzate in modo più agevole all'imaging, aumentando l'accuratezza diagnostica, in termini di sensibilità e specificità, riducendo la quota di falsi positivi e negativi. Nel sistema LI-RADS, per washout si intende una riduzione temporale dell'enhancement contrastografico della lesione rispetto alla restante parte del parenchima nel passaggio da una fase precoce a una successiva, con conseguente ipoenhancement in fase extracellulare rispetto al fegato di fondo (32) (*Figura 1*). In combinazione con l'APHE, il washout fornisce un elevato valore predittivo per l'epatocarcinoma nei pazienti a rischio. Le caratteristiche della capsula sono un ulteriore parametro maggiore inserito nel sistema LI-RADS (*figura 1*). Essa si dispone intorno ai noduli e si caratterizza come un bordo liscio, netto ed uniforme, più accentuato rispetto allo spessore del tessuto fibrotico. Inoltre, essa appare come un bordo di enhancement nelle fasi portale venosa, ritardata o di transizione. Alle volte questa stessa caratteristica di enhancement non rappresenta una capsula vera e propria bensì una pseudocapsula, frutto della presenza di parenchima epatico compresso in regione perilesionale (32). La distinzione tra queste due entità può essere eseguita soltanto mediante la valutazione anatomopatologica. A differenza degli altri criteri maggiori, l'aspetto della capsula ad oggi è motivo ancora di discussione. Nei criteri maggiori secondo il LI-RADS rientra anche la soglia di crescita della formazione nodulare, intesa come un aumento di diametro di almeno 5 mm rispetto ad un valore basale e di almeno il 50% rispetto ad un intervallo temporale minore di 6 mesi(32). Se

il lasso di tempo è maggiore dei 6 mesi invece, si considera un aumento dimensionale di almeno il 100% rispetto al valore basale. In aggiunta a questo, il riscontro di una nuova massa di almeno 10 mm, indipendentemente dall'intervallo temporale, è considerata una crescita di soglia. L'analisi dimensionale consente di differenziare la patologia neoplastica rispetto alle entità benigne.

L'algoritmo diagnostico LI-RADS CT/MR è applicabile in pazienti cirrotici, con un'infezione cronica da HBV, in presenza di epatocarcinoma attuale o precedentemente diagnosticato, indipendentemente dalle sue dimensioni. Sulla base dei criteri maggiori precedentemente analizzati, sono state prodotte 8 categorie diagnostiche uniche, le quali descrivono ciascuna una diversa probabilità di HCC o di malignità, in presenza od assenza di tumore in vena (*figura 2*). Si parla di LR-NC in presenza di un'immagine la quale non consente una classificazione. LR-1 corrisponde ad una sicura benignità mentre LR-2 ad un quadro di probabile benignità. Questa è definita dalla presenza di una lesione focale di dimensioni inferiori a 20 mm, in assenza delle caratteristiche distintive per epatocarcinoma o di altre caratteristiche accessorie di malignità. LR-3 indica immagini di probabilità intermedia per HCC, come in presenza di alterazioni della perfusione di morfologia nodulare. Il livello di probabilità di malignità aumenta ulteriormente nella categoria LR-4, fino ad una sicurezza di riscontro di epatocarcinoma, descritta dalla classe LR-5. Altre diciture incluse nel sistema LI-RADS sono LR-M, corrispondente ad una probabile o sicura malignità ma non specifica per l'epatocarcinoma, e LR-TIV, categoria che riflette la presenza di tumore in vena. Questa categorizzazione non è applicabile a lesioni studiate mediante indagine biotica a meno che non vi sia discordanza tra le immagini prodotte ed i dati istopatologici(31).

Diagnostic Category	Conceptual Definition	CT/MR Criteria
LR-NC: Noncategorizable	Observation that cannot be meaningfully categorized because image omission or degradation prevents assessment of one or more major features	<u>Both</u> of the following: - One or more major features cannot be assessed because of image omission or degradation AND - As a direct result, possible categories range from those in which cancer is unlikely (LR-1 or LR-2) to those in which cancer is likely (LR-4, LR-5, LR-M)
LR-1: Definitely Benign	100% certainty that observation is nonmalignant	LI-RADS does not provide criteria for most entities that may be categorized LR-1, but instead provides examples (Reference15)
LR-2: Probably Benign	High probability but not 100% certainty observation is non-malignant	LI-RADS does not provide criteria for most entities that may be categorized LR-2, but instead provides examples (Reference15) Criteria for LR-2 distinctive nodule: - Size <20 mm NO major features, LR-M features or ancillary features favoring malignancy
LR-3: Intermediate probability of malignancy	Nonmalignant & malignant entities each have moderate probability	Nonrim arterial phase hyperenhancement AND: < 20 mm with no additional major features Arterial phase hypo- or isoenhancement AND: < 20 mm with ≤ 1 additional major feature OR ≥ 20 mm with no additional major features
LR-4: Probably HCC	High probability but not 100% certainty observation is HCC	Nonrim arterial phase hyperenhancement AND: < 10 mm with ≥ 1 additional major feature OR 10-19 mm with "capsule" and no other major features OR ≥ 20 mm with no additional major feature Arterial phase hypo- or isoenhancement AND: < 20mm with ≥ 2 additional major features OR ≥ 20 mm with ≥ 1 additional major feature
LR-5: Definitely HCC	100% certainty observation is HCC	Nonrim arterial phase hyperenhancement AND: 10-19 mm with nonperipheral "washout" and no other major features OR 10-19 mm with ≥ 50% size increase in ≤ 6 months and no other major features OR ≥ 20 mm with ≥ 1 additional major feature
LR-TIV: Malignancy with tumor in vein	100% certainty there is malignancy with tumor in vein	Presence of definite enhancing soft tissue in vein, regardless of visualization of parenchymal mass
LR-M: Probably or definitely malignant, not HCC specific	High probability or 100% certainty observation is malignant but features are not HCC specific Comment: LR-M does not exclude HCC. Rather, it indicates a substantial probability of a malignant neoplasm other than HCC.	Targetoid mass: - Rim APHE - Peripheral washout appearance - Delayed central enhancement - Targetoid diffusion restriction - Targetoid TP or HBP signal intensity Nontargetoid mass not meeting LR-5 criteria and without TIV, with ≥ 1 of the following: - Infiltrative appearance - Marked diffusion restriction - Necrosis or severe ischemia - Other feature suggesting non-HCC malignancy

Figura 2 Algoritmo diagnostico LI-RADS per la caratterizzazione delle osservazioni epatiche nei pazienti ad alto rischio di epatocarcinoma. DOI: 10.1148/radiol.2018181494

1.3.2 Ruolo dell'ecografia e delle indagini contrastografiche

Un'accurata diagnosi e stadiazione di malattia sono gli elementi centrali per improntare un percorso terapeutico che sia quanto più appropriato. In prima istanza è fondamentale riconoscere l'attuale ruolo di centralità dell'ecografia (US) nella sorveglianza, soprattutto per i soggetti ad alto rischio, stabilito anche dalle stesse linee guida EASL per la diagnosi e gestione clinica dell'epatocarcinoma(28). Il riscontro di ogni nuova lesione epatica durante la sorveglianza ecografia impone successive indagini diagnostiche, che differiscono in base alle dimensioni della formazione. Per lesioni subcentimetriche è indicata l'esecuzione di nuovi controlli ecografici ogni 3-6 mesi dalla precedente(28). Se le dimensioni della stessa rimangono stabili per un intervallo temporale di 2 anni è possibile tornare alla sorveglianza semestrale tramite ecografia.(28) Lesioni di dimensioni maggiori di 1 cm devono essere invece sottoposte a tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto o risonanza magnetica. Un ulteriore mezzo per caratterizzare le lesioni focali epatiche è l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), con la quale si possono produrre indagini contrastografiche simili a quelle ottenute con TC e RM. Tuttavia, questa metodica non è raccomandata come indagine di prima linea(28). La CEUS adopera un particolare mezzo di contrasto composto da microbolle che, attraverso onde ultrasonore a bassa potenza, sono in grado di produrre segnali armonici. Si possono visualizzare lesioni focali presenti nel parenchima epatico e le caratteristiche del flusso sanguigno circostante, facendo riferimento alla possibilità di individuare un iperenhancement in fase arteriosa, sia precoce che tardivo, ed il washout in tempo reale. L'utilità di questa metodica è molto elevata per dirimere dubbi, caratterizzare alcune lesioni e differenziare la presenza di tumore in vena rispetto ad un trombo benigno. La corretta modalità di esecuzione dell'ecografia con mezzo di contrasto prevede che nel primo minuto si esegua una scansione continua per consentire l'individuazione della fase arteriosa. Successivamente si eseguono scansioni ogni 30-60 secondi, per un tempo massimo di 5 minuti, al fine di non distruggere le microbolle del mezzo di contrasto(32).

Per quanto riguarda l'interpretazione delle immagini ecografiche, il sistema LI-RADS v2018 ha prodotto 2 score: "US LI-RADS category", usato per valutare il management della formazione riscontrata, ed il "US LI-RADS visualization score" per attestare la

sensibilità(31) (figura 3). I punteggi prodotti da questi score sono comunque ancora in studio per cui non guidano le raccomandazioni di gestione delle focalità epatiche riscontrate.

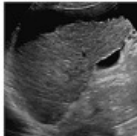
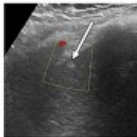
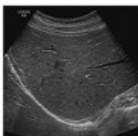
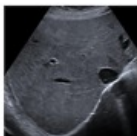
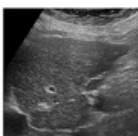
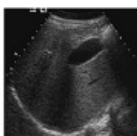
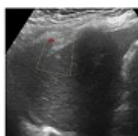
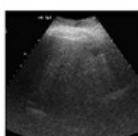
US Categories	Definition	Examples
US-1: Negative	No observation OR Only definitely benign observation(s)	 Advanced cirrhosis with ascites but no focal liver observation
US-2: Subthreshold	Observation(s) < 10 mm in diameter, not definitely benign	 A subcentimeter hyperechoic observation (arrow) is identified that warrants short-interval follow-up in 3-6 months to ensure stability
US-3: Positive	Observation(s) ≥ 10 mm in diameter, not definitely benign OR New thrombus in vein Observation may be a solid nodule of any echogenicity or area of parenchymal distortion ≥10 mm with one or more of the following manifestations: • Ill-defined area of heterogeneity • Refractive edge shadows • Loss of normal hepatic architecture	 Solid hypoechoic observation ≥ 10 mm in size (arrow), not definitely benign is present in the left lobe of the liver  New thrombus in main portal vein (arrow)  Parenchymal distortion resulting in loss of normal portal triads (arrow)
Visualization Score	Definition	Examples
A: No or minimal limitations	Limitations if any are unlikely to meaningfully affect sensitivity Comment: Visualization A is assigned even when mild heterogeneity of the liver is present due to underlying cirrhosis, as long as the liver is well-visualized in near entirety.	 Homogeneous liver  Minimal beam attenuation  Liver visualized in near entirety
B: Moderate limitations	Limitations may obscure small masses Comment: Visualization B is assigned when there is moderate parenchymal heterogeneity, ultrasound beam attenuation, or shadowing obscuring portions of the liver.	 Moderately heterogeneous liver  Moderate beam attenuation  Some portions of liver not visualized
C: Severe limitations	Limitations significantly lower sensitivity for focal liver lesions Comment: Visualization C is assigned when there is severe parenchymal heterogeneity, ultrasound beam attenuation, or shadowing obscuring majority (>50%) of liver.	 Severely heterogeneous liver  Severe beam attenuation (> 50% of diaphragm not visualized)  Majority (>50%) of liver not visualized

Figura 3 Classificazione ecografica LI-RADS per la sorveglianza dell'epatocarcinoma. DOI: 10.1148/radiol.2018181494

Secondo lo score US LI-RADS category si individuano US-1, corrispondente all'assenza di lesione o al riscontro di lesione benigna, US-2, formazione di diametro inferiore a 10 mm ma non definibile come benigna, ed infine US-3, corrispondente ad una lesione maggiore di 10 mm di diametro, non definibile come benigna od al riscontro di un nuovo trombo in vena(31). Quest'ultima osservazione può far riferimento ad un nodulo solido con qualsiasi tipo di pattern ecogenico, ad un'area di distorta ecogenicità maggiore di 10 mm con la presenza di aloni di rifrazione, alterazione dell'architettura epatica o la presenza di un'area di eterogeneità parenchimale. Lo score di visualizzazione individua a sua volta tre categorie di reperti (*figura 3*). In A rientrano le immagini ecografiche caratterizzate da moderata eterogeneità del parenchima epatico, dovuta alla presenza di cirrosi epatica. In B si hanno invece i quadri in cui le caratteristiche del parenchima epatico producono una limitazione del segnale tale da determinare l'oscurazione di piccole masse. La bassa sensibilità per le lesioni focali epatiche, determinata dalla presenza di elevata eterogeneità parenchimale, rientra nel grado C(32).

L'ecografia con mezzo di contrasto prevede un algoritmo molto simile a quello prodotto per TC/RM.(33) Le differenze sono dovute all'uso del mezzo di contrasto ecografico, che, a differenza dei mezzi di contrasto per TC o RM, rimane confinato nel torrente ematico, restituendo pattern contrastografici diversi (33). Poiché le immagini prodotte sono in tempo reale, il washout in ecografia è osservato in modo diretto, e non mediante la ricostruzione su indagini statiche, come avviene invece in TC e RM, per cui è definito washout reale. Inoltre, la visualizzazione di aree di alterata perfusione, visibili in TC e RM, non correla necessariamente con la presenza masse neoplastiche. Per questo motivo, le alterazioni di segnale sono definite "osservazioni". Queste, se confermate per via ecografia, con cui è possibile visualizzarne direttamente la vascolarizzazione, possono essere ricondotte a veri noduli(33). Le uniche eccezioni sono rappresentate dalla steatosi focale e dal risparmio focale di tessuto adiposo, considerati reperti benigni e pertanto classificati come CEUS-LR1 quando chiaramente identificabili. Tra i principali criteri ecografici dell'epatocarcinoma non rientrano né la crescita soglia, che non può essere accuratamente misurata mediante questa metodica, né la capsula con enhancement, non adeguatamente valutabile con la CEUS, a

differenza di quanto avviene con TC e RM con mezzo di contrasto. L'algoritmo CEUS LI-RADS individua come primo step il LR-NC, ad indicare che, a fronte di una scarsa qualità dell'esame, le immagini prodotte non consentono la categorizzazione precisa di quanto osservato, per cui si raccomandano ulteriori approfondimenti diagnostici. Segue la valutazione della presenza di trombi nel lume di un vaso venoso(33). Il suo riscontro, se associato alla presenza concomitante di un rapido enhancement in fase arteriosa e successivo washout, è indicativo di una trombosi neoplastica, definita dall'algoritmo come LR-TIV, molto spesso associata ad HCC(33). L'algoritmo comprende anche lesioni benigne, come gli emangiomi, che rientrano nella classe CEUS LR-1(33). Per CEUS LR-2 si intendono invece lesioni probabilmente benigne(33). Rientrano in questa categoria noduli solidi di dimensioni minori di 10 mm, con enhancement analogo al parenchima circostante o noduli LR-3 di dimensione conservata per più di 2 anni(33). I noduli probabilmente o sicuramente maligni, ma non definibili univocamente come HCC, rientrano nella categoria CEUS LR-M. Sono noduli, di qualsiasi dimensione, che hanno un certo grado di enhancement in fase arteriosa(33). Nonostante la CEUS venga eseguita per valutare noduli di dimensioni maggiori a 10 mm, il riscontro di lesioni più piccole, ma con caratteristiche ecografiche suggestive di malignità, fa sì che questi rientrino in questa classe. In CEUS LR-3 rientrano lesioni focali con caratteristiche molto eterogenee tra loro, ma che presentano una probabilità di malignità intermedia(33). Ancora più sospetti sono i noduli in classe CEUS LR-4, che comprendono lesioni maggiori di 10 mm, con enhancement in fase arteriosa ma senza washout, lesioni minori di 10 mm, con APHE (Arterial Phase Hyperenhancement) e con inizio tardivo del washout, che è di grado lieve. Possono rientrare in questa categoria anche noduli di dimensioni maggiori di 20 mm, senza enhancement in fase arteriosa ma con inizio tardivo del washout, oltre i 60 secondi, e grado lieve di washout. Il CEUS LR-5 indica una lesione quasi certamente definibile come HCC, con dimensioni maggiori di 10 mm, enhancement in fase arterioso tipico e washout tardivo, con grado lieve (33).

1.3.3 Ruolo della biopsia epatica nella diagnosi di epatocarcinoma

La biopsia epatica è una metodica diagnostica invasiva, attraverso la quale è possibile eseguire prelievi di materiale epatico, su cui sono eseguiti studi istologici diretti ed indagini immunoistochimiche. Ad oggi le linee guida EASL per la gestione clinica dell'HCC raccomandano fortemente l'applicazione della diagnostica non invasiva nei pazienti con cirrosi, infezione cronica da HBV od una storia di HCC. Tutti gli altri pazienti hanno bisogno di una conferma biotica per la diagnosi di malattia (28). Questo è dovuto alla limitata conoscenza dei pattern radiologici assunti della neoplasia in pazienti privi di cirrosi epatica, nonostante l'aspetto radiologico sia simile a quello presente in pazienti cirrotici. L'elemento centrale che distingue il percorso diagnostico dei pazienti è la definizione di alto rischio di sviluppo di epatocarcinoma. L'aumento della probabilità pre-test di possibile HCC consente di mantenere un'elevata specificità nella diagnosi di malattia, in quanto le caratteristiche radiologiche tipiche della malattia, in presenza dell'alto rischio, consentono di mantenere una maggiore specificità nella diagnosi. In pazienti non ad alto rischio, le stesse caratteristiche radiologiche potrebbero invece essere attribuite ad altre condizioni patologiche, in ragione della bassa probabilità pre-test di malattia. Questo non significa che pazienti senza fattori di rischio per HCC non debbano beneficiare della diagnostica non invasiva, ma che i reperti di quest'ultima necessitano di una conferma istologica. Inoltre, la biopsia consente una caratterizzazione molecolare del tumore, con potenziali implicazioni prognostiche e terapeutiche. Tuttavia, essendo una metodica invasiva, seppur eseguita sotto guida ecografica, si ricordi come la biopsia non sia scevra di limiti procedurali e di possibili complicanze, come il rischio di creazione di un ematoma epatico o della disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago. Per questi aspetti è fondamentale una individualizzazione della scelta del percorso diagnostico per ciascun tipo di paziente, affinché si ottenga una massima accuratezza diagnostica con un minimo rischio per lo stesso (34).

1.3.4 Ruolo dei biomarcatori

I biomarcatori sierologici svolgono un ruolo complementare nella diagnosi dell'epatocarcinoma, soprattutto nei pazienti con epatopatia cronica sottoposti a programmi di sorveglianza. Nella pratica clinica, marker più usato è l'alfa-fetoproteina (AFP). Si tratta di una glicoproteina oncofetale prodotta principalmente dal sacco vitellino e dal fegato fetale durante la vita embrionale, mentre nell'adulto è normalmente presente solo in tracce. Essa svolge un ruolo integrativo nella diagnosi di HCC in quanto viene utilizzata in associazione all'ecografia e alle metodiche di imaging contrastografico, poiché da sola non possiede accuratezza diagnostica sufficiente(35). La sensibilità e la specificità del test variano in base al valore soglia utilizzato e alle caratteristiche cliniche del paziente. Con un cut-off di 20 ng/mL, la sensibilità diagnostica è compresa tra il 41% e il 65%, mentre la specificità varia dall'80% al 94%. L'uso di valori soglia più elevati comporta un aumento della specificità a fronte di una netta riduzione della sensibilità del test (35). Il trend di incremento dei valori di AFP, elemento di sospetto per la presenza di neoplasia epatica, può variare anche in base alle caratteristiche della stessa. Tumori di dimensioni maggiori possono associarsi a valori maggiori di AFP mentre epatocarcinomi iniziali o di piccole dimensioni possono associarsi a valori normali di questo marcatore(35). Nonostante l'ampia variabilità, tra i principali vantaggi dell'AFP vi sono la semplicità di esecuzione, il basso costo e la possibilità di monitorarne nel tempo i livelli così da poter valutare la risposta ai trattamenti nei tumori AFP-secermenti. I limiti dell'AFP derivano soprattutto dalla sua ridotta specificità. Numerose condizioni non neoplastiche possono associarsi ad un incremento dei valori sierici del marcatore. Inoltre, circa un terzo dei pazienti con epatocarcinoma non presenta aumenti significativi dell'AFP. Per queste ragioni non è possibile considerare questo biomarcatore come unico strumento diagnostico (35). Negli ultimi anni siano stati studiati nuovi biomarcatori, come AFP-L3, des-gamma-carbossi protrombina (DCP o PIVKA-II) e GP73, con l'obiettivo di migliorare sensibilità e specificità diagnostica. La DCP è associata a forme tumorali più aggressive e può contribuire a identificare pazienti con invasione vascolare o malattia avanzata, mentre l'AFP-L3 rappresenta una sottoclasse dell'AFP maggiormente correlata alla presenza di HCC (36). L'impiego combinato di questi biomarcatori può aumentare l'accuratezza diagnostica rispetto all'utilizzo del solo AFP. Questo sarebbe utile

soprattutto nei casi iniziali o in cui i livelli di AFP risultano normali. Tuttavia, nessuno di questi marker possiede sensibilità e specificità tali da essere utilizzato da solo nella diagnosi di HCC; per questo motivo il loro ruolo resta complementare all'imaging e al contesto clinico del paziente(36).

1.4 Caratteristiche anatomopatologiche dell'epatocarcinoma

L'epatocarcinoma presenta una grande eterogeneità morfologica, sia macroscopica che microscopica. Le dimensioni della neoplasia possono variare, da lesioni inferiori a 2 cm fino a creare masse di grandezza tale da sostituire un intero lobo epatico (37). I principali pattern di crescita sono quello nodulare, massivo e diffuso o cirroticomimetico. L'early/small HCC (E-HCC) corrisponde ad una lesione di dimensioni inferiori a ≤ 2 cm, con margini netti, e può presentarsi come un singolo nodulo, con o senza crescita extracapsulare, o come la confluenza di lesioni non propriamente nodulari(37). Pur essendo generalmente meglio differenziato rispetto alle forme più avanzate, può già mostrare caratteristiche di invasività, come infiltrazione del parenchima circostante, invasione vascolare e potenziale metastatico. Microscopicamente si compone di epatociti di piccole e medie dimensioni, con un aumento della densità nucleare, fini trabecole e pseudogangli, in presenza o meno di bile (37). Rispetto a forme più avanzate, l'E-HCC si associa ad un maggiore intervallo libero di malattia dopo il trattamento e ad un basso rischio di recidiva. I principali fattori di rischio perché si verifichi una ricorrenza di malattia sono l'assenza di una capsula, l'invasione microvascolare e una scarsa differenziazione cellulare(37). Il tipo nodulare appare come una neoplasia ben circoscritta, spesso sferica od ovoidale, con margini definiti e crescita espansiva, frequentemente in fegato cirrotico; al taglio può presentare aree di colore variabile, legate a bile, necrosi o fenomeni emorragici (37). Il pattern massivo, invece, determina un marcato aumento di volume del fegato ed è costituito da grandi masse tumorali, spesso associate a necrosi ed emorragia (37). La forma diffusa o cirroticomimetica è caratterizzata da numerosi noduli distribuiti nel parenchima, talvolta difficili da distinguere dai noduli rigenerativi della cirrosi (37). Varianti meno comuni sono l'HCC peduncolato, che protrude dalla superficie epatica, e la forma itterica, associata a crescita intraduttale e possibile ostruzione delle vie biliari.

Sul piano istologico, l'HCC riflette la complessità biologica del tumore e il suo grado di differenziazione. L'assenza di spazi portali e la presenza di arterie aberranti sono elementi morfologici principali. A questi si aggiungono anche le alterazioni citologiche e la modifica dell'architettura della neoplasia. I pattern istologici più frequenti fanno riferimento al tipo trabecolare, solido o compatto, pseudoghiandolare/acinoso e macrotrabecolare. A volte è possibile trovare anche più tipi architetturali nella stessa massa neoplastica (37). Per quanto riguarda lo stroma, questo non è particolarmente abbondante. La vascolarizzazione si compone di vasi simili a sinusoidi e vasi simili a capillari. Un ulteriore elemento è la capsula la cui presenza influenza il comportamento biologico della neoplasia (37). Questa è solitamente nella forma early ed in quella nodulare. Le cellule neoplastiche possono essere ben differenziate, con aspetto simile agli epatociti normali; in questo contesto la diagnosi si basa su elementi quali affollamento nucleare e basofilia citoplasmatica. Le cellule tumorali scarsamente differenziate presentano invece nuclei irregolari, pleomorfismo cellulare, oppure essere cellule giganti atipiche (37). Il grado di differenziazione della neoplasia è comunemente espresso come ben differenziato, moderatamente differenziato e scarsamente differenziato. La stadiazione patologica, basata sul sistema AJCC/UICC, considera soprattutto le dimensioni del tumore, la presenza di più noduli e l'invasione angiolinfatica ed è utile per predire l'outcome dopo trattamenti quali la resezione chirurgica od il trapianto (38). Un ulteriore strumento che è disponibile ad oggi è l'immunoistochimica, grazie alla quale è possibile fare diagnosi differenziale tra l'epatocarcinoma e le lesioni benigne o maligne di altra natura che possono svilupparsi al livello epatico. Tra i marcatori più comuni vi sono glypican-3, alfa-fetoproteina, HepPar1, arginase-1, CEA policlonale e CD10 (39).

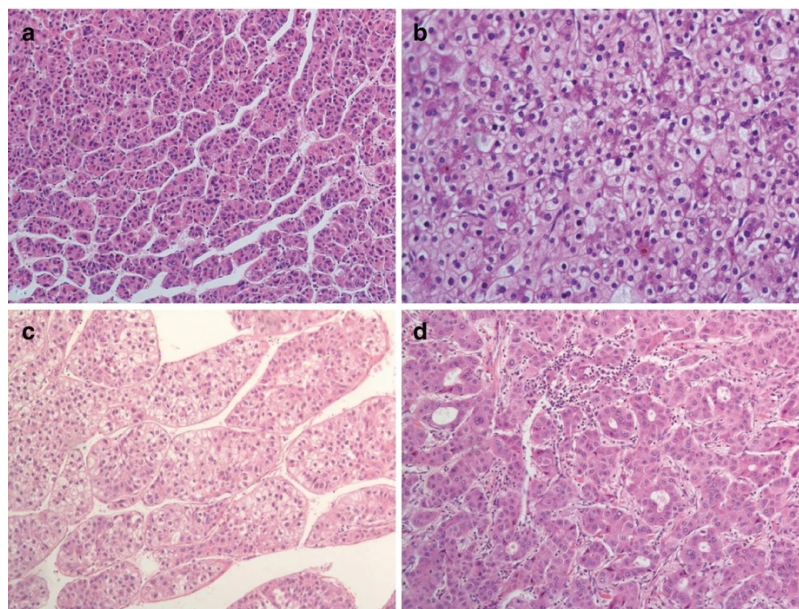


Figura 4 https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-09371-5_6 Principali pattern anatomopatologici

1.5 Stadiazione della malattia

La stadiazione dell'epatocarcinoma è centrale nella gestione clinica del paziente. In questa neoplasia, la prognosi non è determinata esclusivamente dall'estensione anatomica del tumore, ma anche dalla riserva funzionale epatica e dalle condizioni generali del paziente stesso. A differenza di altre neoplasie solide, infatti, l'HCC insorge frequentemente su fegato cirrotico; di conseguenza la funzionalità epatica può essere compromessa in misura variabile. Per questo motivo, la scelta terapeutica deve tenere in considerazione non soltanto il controllo oncologico di malattia ma anche il rischio di scompenso epatico. Nel corso degli anni sono stati proposti diversi sistemi di stadiazione, tra cui Okuda, CLIP, MESIAH, ITA.LI.CA, HKLC e Alberta algorithm. Il sistema di Okuda è uno dei primi tentativi di integrazione dell'estensione tumorale con la funzione epatica. Esso produce una discriminazione meno dettagliata per le fasi iniziali di malattia. Il punteggio CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) ha preso in considerazione ulteriori elementi, tra cui la classe di Child-Pugh, i livelli di alfa-fetoproteina, le caratteristiche morfologiche del tumore e la presenza di trombosi portale, migliorando la capacità prognostica soprattutto nei pazienti con malattia avanzata. Più recentemente, sono stati prodotti sistemi come l'HKLC, il MESIAH e

l'ITA.LI.CA score il cui obiettivo è quello di migliorare ancora la stratificazione prognostica, integrando elementi clinici, biochimici e tumorali. Tuttavia il loro uso non ha raggiunto un consenso routinario(40).

Tra tutti, il sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) è stato riconosciuto come il più validato e affidabile nella pratica clinica. Esso non si limita unicamente a descrivere il tumore, ma collega direttamente ogni stadio di malattia ad una strategia terapeutica (40). Il BCLC si basa su tre pilastri principali: le caratteristiche del tumore, in riferimento al numero e dimensioni dei noduli, presenza di invasione vascolare e diffusione extraepatica; la funzione epatica, valutata attraverso la classificazione Child-Pugh; e lo stato del paziente, inteso come fitness, espresso tramite ECOG Performance Status. Il Child-Pugh consente di classificare la gravità della malattia epatica attraverso i valori di bilirubina, albumina, tempo di protrombina/INR e la presenza di ascite ed encefalopatia: la classe A identifica una funzione epatica conservata, la classe B una compromissione intermedia e la classe C una malattia epatica avanzata(41). L'ECOG Performance Status, invece, misura l'autonomia funzionale del paziente: ECOG 0 indica un soggetto pienamente attivo, ECOG 1 una lieve limitazione delle attività fisiche intense, ECOG 2 un paziente ancora autonomo ma incapace di lavorare, mentre ECOG 3–4 identificano gradi severi di dipendenza e allettamento (42).

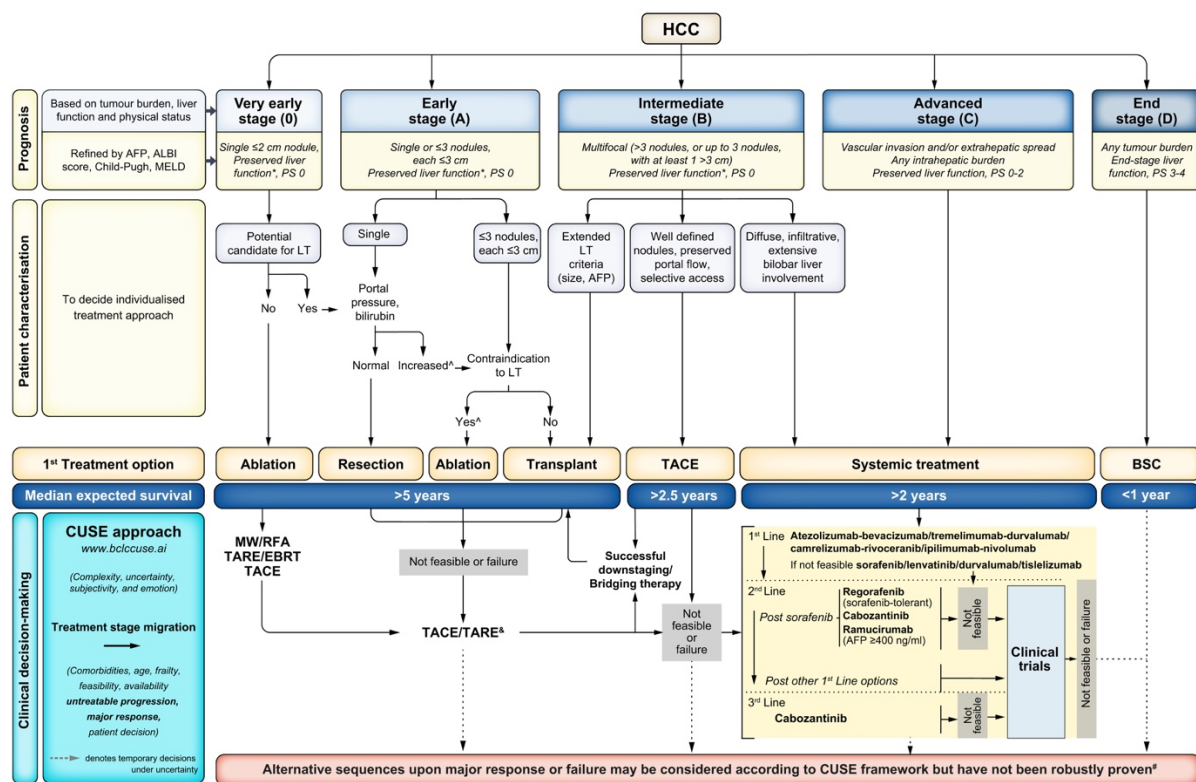


Figura 5 algoritmo stadiativo e terapeutico BCLC. Rein et al.

Nel sistema BCLC sono previsti 5 stadi (figura 5): lo stadio 0, molto precoce, comprende pazienti asintomatici, con una funzione epatica ben conservata ed un singolo HCC intraepatico di piccole dimensioni, minori di 2 cm; in questo contesto il trattamento ha un intento curativo, mediante resezione o ablazione. Il trapianto può essere preso in considerazione solo in casi altamente selezionati (43). Lo stadio A, precoce, include pazienti con singolo nodulo di dimensioni maggiori di 2 cm o fino a tre noduli, di cui nessuno di diametro maggiore di 3 cm, senza invasione vascolare o extraepatica, con buon performance status e riserva epatica sufficiente; in questo stadio sono le caratteristiche del tumore, in termini di dimensioni, numero, localizzazione e presenza di ipertensione portale, a guidare la scelta terapeutica. Le opzioni terapeutiche possibili sono resezione, ablazione e trapianto di fegato (43). Lo stadio B, o intermedio, fa riferimento a neoplasie multifocali, in particolare con più di tre noduli di HCC o con tre localizzazioni di malattia di cui almeno una di dimensioni maggiori di 3 cm, in assenza di invasione macrovascolare e di metastasi, in

pazienti con un performance status ottimale (43). È uno stadio molto eterogeneo. La presenza di una funzionalità epatica conservata consente a questi pazienti di accedere trattamenti locoregionali o a terapie di downstaging (43). Coloro i quali presentano invece uno scompenso epatico possono essere inseriti in lista per trapianto di fegato, qualora soddisfino i requisiti richiesti dalla stessa lista. I pazienti definiti non trapiantabili possono accedere a terapie intra-arteriose di cui la TACE è il trattamento di riferimento. Se questa a sua volta si dimostra efficace, è previsto il passaggio alla terapia sistemica. La TACE è il trattamento di prima linea anche per i pazienti con malattia multinodulare, selettivamente trattabile, ma con flusso portale conservato (43). Lo stadio C, o avanzato, è definito dalla presenza di invasione vascolare, diffusione extraepatica, indipendentemente dal carico tumorale intraepatico, in pazienti con ECOG 1–2. Per questi pazienti è raccomandata l’attuazione di terapie sistemiche, in particolare le combinazioni basate sull’immunoterapia (43). Lo stadio D, fase terminale, comprende pazienti con una grave compromissione epatica, spesso Child-Pugh C, o con ECOG 3–4, quindi un basso performance status; in presenza di una malattia così avanzata, in termini di impegno d’organo e del paziente stesso, la migliore terapia è quella di supporto e che consenta il controllo dei sintomi (43). Il modello stadiativo secondo il BCLC non deve essere applicato come uno schema rigido. L’aggiornamento più recente del gruppo BCLC conferma l’importanza della valutazione globale del paziente e della patologia, enfatizza la centralità della personalizzazione delle decisioni cliniche e promuove l’approccio multidisciplinare (44). Ogni stadio presenta un trattamento di prima linea individuato sulla base delle evidenze scientifiche ma la scelta terapeutica finale deve tener conto anche di complessità biologica, fattori psicosociali, fattibilità terapeutica, obiettivi del paziente e rivalutazioni periodiche nel tempo (44).

In un’ottica puramente anatomica, è opportuno fare riferimento anche alla classificazione TNM, la quale prende in considerazione l’estensione del tumore primitivo (parametro T), il coinvolgimento linfonodale (parametro N) e la presenza di metastasi a distanza (parametro M). Tuttavia, essa presenta un valore prognostico limitato in relazione alla stagnazione dell’epatocarcinoma. Questo è dato dal fatto che non è presa in considerazione la funzione epatica, elemento importante per la determinazione della sopravvivenza. Il TNM mantiene

un ruolo nel contesto stadiativo nei pazienti candidati a resezione o trapianto, consentendo una valutazione standardizzata dell'estensione tumorale e una migliore comparabilità tra studi clinici (45).

1.6 Principali fattori prognostici: ruolo delle caratteristiche tumorali, epatiche e cliniche.

I fattori prognostici sono elementi caratterizzanti la malattia, presenti al momento della diagnosi e prima dell'inizio di qualsiasi trattamento, ai quali si associa una possibile diversa evoluzione della patologia e degli esiti clinici, indipendentemente dalla terapia effettuata. La loro analisi consente di stimare la sopravvivenza, la progressione di malattia e l'andamento clinico nel tempo. Nel contesto dell'epatocarcinoma, un ruolo centrale è svolto dal carico tumorale, inteso come dimensioni e numero delle lesioni, diffusione intraepatica o extraepatica della malattia e, in particolare, presenza di invasione vascolare, soprattutto microvascolare. Tali elementi sono sintetizzati in modo efficace nel sistema di stadiazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)(43,44), che integra le caratteristiche tumorali con la funzione epatica e il performance status del paziente, permettendo una stratificazione sia prognostica sia terapeutica. Anche lo stadio avanzato di malattia rappresenta di per sé un fattore prognostico sfavorevole, in quanto condiziona significativamente le opzioni terapeutiche disponibili. Dal punto di vista istologico, neoplasie a basso grado di differenziazione, caratterizzate da elevata proliferazione cellulare e presenza di invasione microscopica, risultano più aggressive e sono associate a una prognosi peggiore. Nell'ambito della valutazione prognostica assumono inoltre rilievo i marcatori biochimici. In particolare, l'alfa-fetoproteina (AFP), ampiamente utilizzata nella pratica clinica, è associata, quando elevata, a una maggiore aggressività biologica e a una ridotta sopravvivenza(46). Analogamente, il PIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist), noto anche come des-gamma-carbossi-protrombina, rappresenta un ulteriore indicatore prognostico, essendo correlato a una maggiore invasività tumorale, in particolare alla presenza di invasione vascolare, e a una prognosi sfavorevole. Tra gli indici più recentemente

proposti, l'Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) si configura come un parametro semplice e accessibile per la valutazione indiretta della fibrosi e dell'infiammazione epatica, condizioni strettamente associate alla sopravvivenza globale nei pazienti con epatocarcinoma (46). Infine, crescente interesse è rivolto ai biomarcatori molecolari emergenti, quali il neurotrophin factor-3 (NTF3), la cui ridotta espressione è stata associata a una prognosi peggiore, e la subunità M2 della ribonucleotide reductasi (RRM2), risultata sovraespressa nei casi più aggressivi. Entrambi sembrano coinvolti nei meccanismi di progressione tumorale e di evasione immunitaria, anche attraverso l'interazione con i principali checkpoint immunitari (46).

1.7 Strategie terapeutiche dell'epatocarcinoma

Le strategie terapeutiche possibili per il carcinoma epatocellulare sono varie. Esse si basano su un approccio multimodale e fortemente personalizzato, che tiene conto non solo dell'estensione della malattia, ma anche della funzione epatica residua e delle condizioni cliniche generali del paziente. A partire dalla stadiazione, già definita secondo i principali sistemi classificativi, come il BCLC (*figura 5*), la scelta del trattamento non segue un unico percorso rigido, ma si articola in differenti opzioni con intento curativo o palliativo. In presenza di una malattia allo stadio iniziale e con un'adeguata riserva funzionale epatica, l'obiettivo principale del trattamento terapeutico è la guarigione. Nei casi più avanzati invece, il trattamento assume il ruolo di controllo della malattia, con l'obiettivo primario di rallentarne la progressione tumorale e preservare la qualità di vita del paziente. Tra i principali approcci a disposizione per il trattamento dell'epatocarcinoma rientrano l'intervento chirurgico resectivo, il trapianto di fegato, le terapie locoregionali e le terapie sistemiche.

Il modello Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC) ha rappresentato nel tempo il principale algoritmo terapeutico per l'HCC, collegando la scelta del trattamento allo stadio di malattia. Tuttavia, la semplicità di questo sistema lo rende un modello rigido, con il rischio di escludere alcuni pazienti dalla possibilità di beneficiare di trattamenti potenzialmente più

efficaci rispetto a quelli designati per il loro stadio di malattia (47). Un primo tentativo di superamento di questi limiti è stato proposto con l'introduzione del concetto di "Treatment Stage Migration"(47), secondo il quale è possibile applicare trattamenti proposti dall'algoritmo BCLC per stadi differenti quando la terapia standard non sia fattibile o appaia inadeguata per il singolo paziente, soprattutto nei casi con parametri al limite tra uno stadio e l'altro. Questo approccio restituisce una maggiore flessibilità terapeutica ed ha aperto la strada alla personalizzazione delle terapie. Un'ulteriore evoluzione nello scenario terapeutico è rappresentato dall'introduzione della "Converse Therapeutic Hierarchy", concetto secondo il quale i trattamenti non vengono più assegnati rigidamente in base allo stadio di malattia ma considerandone il loro potenziale beneficio curativo (48). In questi termini si parla di "curative conversion" quando, in pazienti non candidabili a trattamenti con intento curativo, sono impiegate terapie inizialmente palliative o non curative dalle quali la risposta ottenuta consente l'accesso a strategie terapeutiche radicali. Il concetto è differente rispetto al downstaging, in cui già dall'inizio del workup terapeutico è presente l'idea di rendere il paziente candidabile ad un trattamento curativo. Le terapie preliminari non hanno finalità curativa ma sono un ponte verso la terapia definitiva (48). Questi sistemi sottolineano la necessità di eliminare i limiti rigidi per lasciare il passo a strategie flessibili, dinamiche, personalizzate e che prevedano un approccio multidisciplinare (48). Una recente evoluzione nella gestione dell'HCC è rappresentata dal modello della "Multiparametric Therapeutic Hierarchy" (MTH), il quale ha l'obiettivo di superare definitivamente i limiti rigidi dello storico dell'approccio proposto dal sistema BCLC(49). Raccogliendo l'eredità dei modelli precedenti, il MTH si basa su 3 pilastri: la gerarchia terapeutica, la multidisciplinarietà e la converse therapeutic hierarchy (49). Le terapie sono valutate secondo il loro potenziale beneficio oncologico e prognostico piuttosto che in base stadio in cui sono previste. Il vero significato della multiparametricità risiede nell'integrazione della valutazione tra il potenziale oncologico, prognostico, considerando sistematicamente la fattibilità in ordine gerarchico, con le variabili quali le caratteristiche tumorali, la funzione epatica, le condizioni cliniche del paziente, la fattibilità tecnica ed esperienza del centro, oltre allo stadio di malattia (49). Il MTH restituisce un ruolo centrale alla valutazione multidisciplinare e della personalizzazione delle terapie, attraverso le quali si evitano sia il rischio di undertreatment,

tipico dei modelli stage-based, e quello di terapie troppo aggressive non ottimali per lo specifico paziente (49).

1.7.1 Resezione epatica

La chirurgia resettiva rappresenta l'opzione curativa di riferimento nei pazienti non cirrotici affetti da carcinoma epatocellulare con malattia localizzata e tumore solitario (43,44). In questo gruppo, l'assenza di un'epatopatia sottostante consente l'esecuzione di resezioni anche più estese. L'indicazione alla chirurgia resettiva è presente anche per pazienti selezionati con cirrosi compensata e funzione epatica adeguata, in particolare negli stadi iniziali della malattia, in assenza di metastasi e di invasione macrovascolare (43,44). In tali pazienti, è importante valutare anche la funzionalità epatica mediante sistemi come lo score di Child-Pugh o il rapporto albumina-bilirubina (ALBI). Questi strumenti permettono di stimare il rischio di insufficienza epatica post-operatoria, principale complicanza della chirurgia epatica e maggiore determinante di mortalità perioperatoria. Accanto alla funzione epatica, è importante la stima del volume di fegato residuo dopo l'intervento chirurgico (FLR - future Liver remnant). Questa rappresenta la quantità di parenchima epatico funzionante che resterà dopo la resezione, e che deve risultare sufficiente a garantire un'adeguata funzione post-operatoria. In linea generale, sono considerati valori minimi pari al 25-30% nei pazienti non cirrotici e del 40% nei pazienti con cirrosi. Un ulteriore criterio di selezione è la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa, forte fattore di rischio di insufficienza epatica post-chirurgia, oltre che di complicanze chirurgiche maggiori come il sanguinamento intraoperatorio. Infine, è importante tenere in considerazione anche il performance status e le comorbidità del paziente, tra cui le patologie cardiovascolari, polmonari e la sindrome metabolica. Queste impattano molto nella stratificazione del rischio globale, influenzando la tolleranza all'intervento, l'incidenza delle complicanze perioperatorie e, più in generale, l'outcome oncologico nei pazienti affetti da epatocarcinoma (50). L'obiettivo della resezione chirurgica è asportare completamente la malattia, con un buon margine di sicurezza. Da un punto di vista tecnico si distinguono resezioni maggiori rispetto a resezioni minori. Richiamando l'anatomia chirurgica del fegato, si parla di

resezioni maggiori quando si asportano tre o più segmenti epatici contigui secondo la classificazione di Couinaud (50) (figura 6).

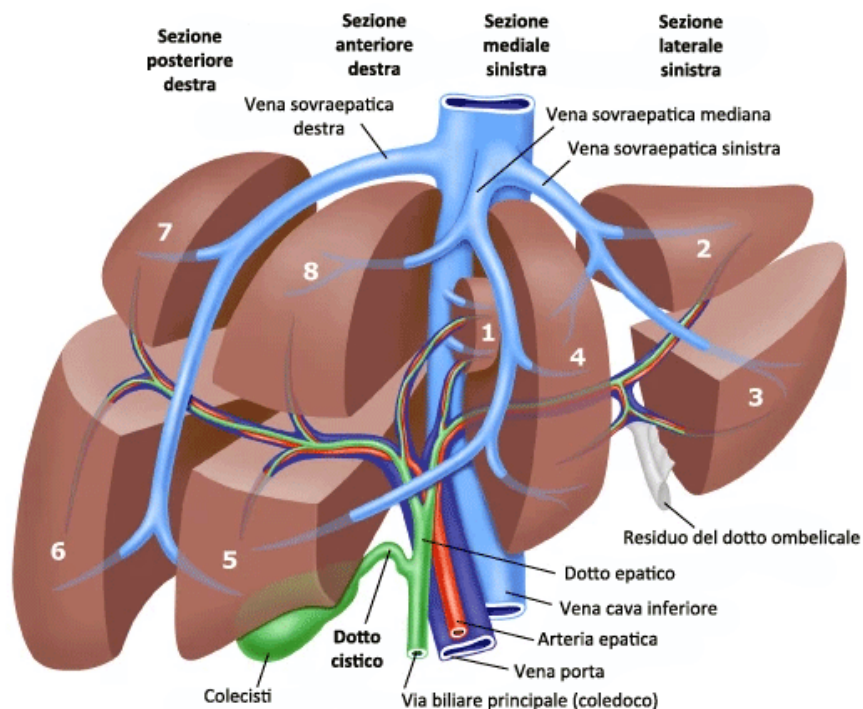


Figura 6 Anatomia segmentaria del fegato secondo Couinaud

In presenza di una malattia molto estesa ma resecabile per cui sarebbe necessario un intervento tale da determinare un FLR inadeguato, è possibile eseguire un intervento di resezione in due tempi secondo la tecnica ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged Hepatectomy) (50). Secondo questa tecnica in un primo tempo si lega il ramo della vena porta che vascolarizza la parte del fegato da rimuovere e si divide il parenchima epatico. In questo modo si promuove l'ipertrofia del lobo epatico ancora connesso con l'asse vascolare portale. Successivamente, dopo alcune settimane, si completa l'epatectomia rimuovendo il lobo ipotrofico. Ad oggi questa tecnica ha indicazione in casi altamente selezionati a fronte della sua complessità tecnica e del rischio di insufficienza epatica post operatoria nei pazienti con epatopatia cronica (51). Sono considerate resezioni minori quelle che interessano un numero minore di tre segmenti epatici. Inoltre, si parla di

resezione anatomica quando il piano di resezione comprende l'asse vascolare portale afferente, sempre secondo la segmentazione di Couinaud. (figura 6) Le resezioni non anatomiche invece prevedono la resezione della neoplasia senza rispettare i confini segmentari, ma comunque mantenendo un margine di sicurezza. Appartengono a questa categoria tutte le tecniche resettive parenchima-sparing, come la wedge resection, il cui obiettivo è quello di preservare quanto più parenchima residuo possibile, nell'eventualità in cui siano necessari ulteriori interventi chirurgici in presenza di una sottostante epatopatia (52). Poiché è noto che la neoplasia tenda a diffondere lungo i rami vascolari portal, sembra che la resezione anatomica sia associata ad un minor rischio di recidiva intraepatica precoce rispetto alle resezioni non anatomiche.

Ricordando che l'HCC insorge nella maggior parte dei casi su fegato cirrotico, in questo contesto, è di particolare interesse il ruolo della chirurgia mini-invasiva. In presenza di cirrosi epatica, il principale limite della resezione è rappresentato, oltre che dalla radicalità oncologica, dal rischio di insufficienza epatica post-epatectomia (Post-Hepatectomy Liver Failure, PHLF), complicanza maggiore gravata da elevata mortalità(53). Si tratta di una condizione di deterioramento acquisito della funzione epatica, caratterizzata da incremento della bilirubina sierica e alterazioni del profilo coagulativo a partire dal quinto giorno postoperatorio(53). Sono riconosciuti tre diversi gradi di severità, in relazione all'impatto clinico e alla necessità di ulteriori interventi terapeutici (figura 7).

Group	Clinical description	Diagnosis	Symptoms	Mortality
A	Impaired liver function	-Urine Output >0.5 mL/kg/h -BUN <150 mg/dL -Oxygen saturation >90% -INR <1.5	None	%0
B	Deviation from the expected postoperative course, no need for invasive support	-Urine Output ≤0.5 mL/kg/h -BUN <150 mg/dL - Despite the oxygen supply oxygen saturation <90% -INR ≥1.5, <2.0	-Acid -Weight gain -Mild respiratory failure -Confusion -Encephalopathy	%12
C	Multiple organ failure requiring invasive support	-Urine output ≤0.5 mL/kg/h -BUN ≥150 mg/dL - Despite high fractionated oxygen support oxygen saturation ≤85% -INR ≥2.0	- Kidney failure - Hemodynamic instability - Respiratory failure - Massive ascites -Encephalopathy	%54

PHLF: posthepatectomy liver failure; BUN: blood urea nitrogen; INR: international normalized ratio.

Figura 7 PHLF classification by ISGLS (International Study Group of Liver Surgery).

In presenza di cirrosi, la presenza di ridotta riserva funzionale epatica, l'ipertensione portale e le alterazioni dell'emodinamica splancnica aumentano il rischio di sviluppo di PHLF dopo resezione. Per questo motivo, negli ultimi anni si è sempre più affermato il ruolo della chirurgia mininvasiva, che, per la sua minor aggressività, legata alla ridotta estensione delle incisioni chirurgiche, minor mobilizzazione del fegato e preservazione dei circoli collaterali addominali, è ritenuta un'opzione estremamente vantaggiosa(54).

Oggigiorno, parlando di chirurgia mini-invasiva si fa riferimento all'uso consolidato della laparoscopia e alla progressiva diffusione della robotica. Volendo confrontare l'approccio tradizionale con quello laparoscopico, si sono osservati molti punti a favore di quest'ultimo (55). Si è vista una riduzione delle perdite ematiche e dello stress chirurgico a carico del paziente. Diversi studi hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di ascite postoperatoria, insufficienza epatica, trasfusioni e complicanze maggiori rispetto all'approccio open mantenendo risultati oncologici sovrapponibili in termini di radicalità oncologica, sopravvivenza e recidiva(54,56). Si ha un miglioramento importante dal punto di vista degli outcome in termini relativi al recupero funzionale, all'accorciamento dei tempi di degenza ospedaliera, e alla riduzione di mortalità e morbidità (57). I limiti tecnici della laparoscopia riguardano gli strumenti a disposizione che hanno un range di rotazione limitato e che quindi non consentono di raggiungere agevolmente tutte le sedi di localizzazione della malattia. La difficoltà di intervento può essere ancor maggiore in presenza della sindrome aderenziale collegata a pregressi interventi chirurgici laparotomici. Il tutto, sommato alle diverse abilità tecniche dell'operatore, può determinare tempi di intervento molto più lunghi rispetto ad una chirurgia a cielo aperto, che possono non essere compatibili con le comorbidità del paziente. Per questi motivi, è importante scegliere la tecnica chirurgica più idonea al caso, ricordando come per quadri patologici molto complessi, la chirurgia laparotomica sia ancora la prima scelta. Nel panorama moderno si inserisce anche la chirurgia robotica che sta acquisendo sempre più rilevanza. Questa offre numerosi vantaggi dal punto di vista tecnico rispetto alle altre metodiche. Si fa riferimento all'uso di strumenti con un angolo di rotazione maggiore rispetto a quelli laparoscopici e alla visione

tridimensionale (55). Le caratteristiche tecniche della robotica potrebbero favorire una dissezione più precisa ed un miglior controllo dei margini di resezione nei casi più complessi (55). Inoltre, la chirurgia robotica presenta tassi di conversione minori rispetto alla laparoscopia. Tuttavia gli studi hanno dimostrato una superiorità della laparoscopia rispetto alla robotica in termini di durata dell'intervento e di perdite ematiche.(55) Questo è attribuibile all'uso di strumenti laparoscopici ad ultrasuoni, non ancora disponibili per la robotica. In conclusione, la chirurgia robotica è una grande risorsa su cui si sta puntando molto per le sue potenzialità in termini di outcome a breve e lungo termine ma anche rispetto ai risultati oncologici ottenuti.

1.7.2 Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rientra tra le strategie terapeutiche per pazienti con un'epatopatia di base affetti da epatocarcinoma, in quanto consente non solo l'eliminazione della neoplasia ma anche il danno epatico presente in questi pazienti. I criteri di Milano, introdotti nel 1996, identificano come candidabili al trapianto i pazienti con singolo nodulo di dimensioni ≤ 5 cm o con fino a tre noduli, ciascuno di dimensioni inferiori a ≤ 3 cm, in assenza di invasione macrovascolare e di metastasi extraepatiche (58). I pazienti selezionati mediante questi criteri hanno un tasso di sopravvivenza a 4 anni del 75% , con una percentuale di recidiva tra il 6 il 18% (59). Sebbene ampiamente approvati dalla comunità scientifica, ad oggi i criteri di Milano sono ritenuti da alcuni centri come troppo restrittivi nella selezione dei pazienti. Per questo motivo sono stati proposti ulteriori sistemi, come i criteri Up-to-7, che includono i pazienti la cui somma delle dimensioni del nodulo maggiore e il numero di noduli totali è pari a 7, o i criteri UCSF, che individuano un tumore solitario delle dimensioni inferiori a 6,5 cm od un numero minore di 3 noduli il cui maggiore del diametro inferiore di 4,5 cm ed un diametro totale del tumore inferiore a 8 cm (60). Oltre all'aspetto dimensionale della neoplasia, ad oggi si stanno prendendo in considerazione anche marcatori biologici come l'AFP, l'NLR (marcatore di infiammazione) ed il PIVKA-II per costruire un modello integrato nella selezione dei pazienti. L'AFP è il marcatore più consolidato e si associa ad una maggiore aggressività tumorale e ad un maggior rischio di recidiva post-trapianto.

Elevati valori di PIVKA-II si correlano ad una peggior prognosi e la presenza di un alto stato infiammatorio espresso dal NLR potrebbe essere un fattore prognostico aggiuntivo. Il loro ruolo si esprime non nella sostituzione ai criteri anatomici nella scelta dei pazienti ma nella stratificazione del rischio per individuare forme tumorali aggressive e con maggior probabilità di recidiva post trapianto (60). Nonostante l'evoluzione verso criteri più ampi, comunque, i criteri di Milano rimangono tuttora il riferimento principale nella maggior parte delle linee guida internazionali e nella pratica clinica, in quanto garantiscono i risultati oncologici più consolidati in termini di sopravvivenza e rischio di recidiva post-trapianto. I pazienti con neoplasia le cui caratteristiche superano i valori soglia descritti dai criteri di Milano possono essere sottoposti a trattamenti di down-staging (61), in particolare modo tramite l'esecuzione di procedure locoregionali quali la chemioembolizzazione e l'ablazione. La risposta a questi trattamenti, quindi la riduzione delle dimensioni della neoplasia che rientrino nei criteri di Milano, rende possibile l'esecuzione di un trapianto di fegato. Nonostante gli ottimi risultati ottenuti nel trattamento dell'epatocarcinoma con trapianto, ci sono dei limiti, dovuti in prima istanza alla ridotta disponibilità di organi, ai tempi di attesa in lista, al rischio di progressione tumorale durante il periodo pre-trapianto e alla possibilità, seppur contenuta, di recidiva post trapianto nei pazienti con neoplasia biologicamente più aggressiva.

1.7.3 Trattamenti locoregionali

Nel panorama dei trattamenti disponibili per l'epatocarcinoma vi rientrano anche le terapie locoregionali. Si tratta di un gruppo eterogeneo di procedure che possono essere applicate in diversi contesti e con finalità differenti, curative o palliative. In linea generale, si distinguono tecniche ablative locoregionali e procedure endovascolari. Le prime includono tecnologie a base di calore, come l'ablazione con radiofrequenza (RFA) e quella con le microonde (MWA). Molto meno utilizzate sono le metodiche ablative non a base di calore come l'elettroporazione (IRE) e l'iniezione percutanea di etanolo (PEI). Per quanto riguarda le procedure endovascolari, sono disponibili la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) e la radioembolizzazione transarteriosa (TARE). L'algoritmo di stadiazione e trattamento

dell'epatocarcinoma BCLC (43,44) descrive in modo molto preciso le modalità di utilizzo dei trattamenti locoregionali. Le metodiche ablativo a base di calore sono indicate nel trattamento dell'epatocarcinoma ad uno stadio iniziale. In particolare, la RFA è considerata come primo approccio nella malattia di piccole dimensioni ad uno stadio molto precoce, in cui la neoplasia non presenti invasione vascolare o diffusione extraepatica, con una buona funzione epatica residua, nei pazienti non eleggibili a trapianto di fegato o chirurgia resettiva(43,44). Può essere utilizzata anche nelle forme multifocali in cui è controindicato il trapianto. La metodica prevede l'uso di corrente elettrica alternata ad alta frequenza che viene erogata attraverso un elettrodo inserito per via percutanea direttamente nel tumore. L'effetto ottenuto è una necrosi coagulativa del tessuto tumorale. Questa può essere attenuata dalla vicinanza ad un grosso vaso sanguigno, in grado di produrre l'heat sink effect, ovvero il raffreddamento del tessuto circostante tale da impedire il raggiungimento di una temperatura ottimale per una necrosi completa del tumore. Per contro, la MWA è in grado, mediante l'uso delle microonde, di ottenere una necrosi tumorale più ampia, con tempi di ablazione più brevi e minor heat sink effect, rispetto alla radiofrequenza. Per questo motivo, l'uso della MWA è un'opzione potenzialmente più vantaggiosa negli HCC di dimensioni maggiori(62). La TACE è una procedura transarteriosa che combina la somministrazione endovascolare di chemioterapico all'introduzione di materiale embolizzante. Questo consente di ottenere un effetto sinergico citotossico ed ischemico sul tessuto tumorale. È utilizzata nei pazienti con neoplasia allo stadio intermedio in cui il carico tumorale è ben definito, in assenza di trombosi portale significativa, con funzione epatica conservata ed in presenza di disponibilità di accesso selettivo alle arterie afferenti alla neoplasia(43,44). La TACE ha un ruolo di controllo nella malattia allo stadio intermedio e trova applicazione anche come strategia di downstaging o di bridging nei pazienti selezionati eleggibili a trapianto di fegato. Nello stadio iniziale di malattia, la TACE non è una prima linea di trattamento ma viene proposta come alternativa alle terapie curative quando queste non sono applicabili o falliscono (62). La TARE è una metodica endovascolare basata sull'infusione selettiva di microsferine radioattive che attraverso l'emissione di radiazioni a breve raggio provocano necrosi tumorale. Il suo utilizzo può essere considerato nel caso in cui si abbia un singolo nodulo di

dimensioni < 8 cm, non resecabile o come trattamento ponte in pazienti selezionati(62). Per valutare la risposta alle terapie locoregionali sono stati sviluppati i criteri mRECIST (modified RECIST), i quali valutano esclusivamente la componente tumorale vitale, individuata dalla presenza di aree con enhancement contrastografico alle immagini radiologiche (63). In base a quanto detto, i trattamenti locoregionali possono avere diverse finalità in base allo stadio di malattia in cui vengono applicate. Hanno finalità curativa le tecniche ablative applicate negli stadi iniziali di malattia. Le tecniche endovascolari usate invece sulla neoplasia allo stadio intermedio hanno un ruolo di controllo di malattia o possono identificarsi come strategie di bridging o di downstaging. Nonostante il loro diffuso uso, le terapie locoregionali presentano diversi limiti. Tra questi si pone l'attenzione sul rischio di recidiva locale di malattia, sulla ridotta efficacia nei tumori di grandi dimensioni e sull'indisponibilità dell'esame istologico del tessuto trattato (64). La ricerca scientifica si sta focalizzando molto sul loro utilizzo, studiando non solo nuove possibili terapie ma anche gli effetti della combinazione delle metodiche ad oggi disponibili e validate singolarmente nel loro utilizzo.

1.7.4 Terapie sistemiche

La terapia sistemica è il trattamento di riferimento per i pazienti con epatocarcinoma in stadio avanzato, in particolare nei casi in cui sono presenti invasione vascolare, diffusione extraepatica o elevato carico tumorale, condizioni per le quali non sono più perseguibili strategie basate sui trattamenti locoregionali (28,43,44). Può inoltre essere presa in considerazione in pazienti in stadio intermedio, con malattia diffusa, infiltrante e bilobare, quando le opzioni terapeutiche, quali la resezione chirurgica, il trapianto di fegato, TARE o TACE, non siano applicabili o abbiano fallito (43,44). La selezione dei pazienti candidabili alla terapia sistemica tiene conto del carico di malattia, della funzione epatica, del performance status e delle comorbidità del paziente. Negli ultimi anni il trattamento sistemico dell'HCC ha subito una profonda evoluzione. I primi ad essere utilizzati nel trattamento della neoplasia sono stati i chemioterapici citotossici, seppure con un ruolo controverso, in considerazione delle scarse evidenze di beneficio clinico e per il rischio di

tossicità nei pazienti con cirrosi epatica. La progressiva introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare ha rivoluzionato lo scenario terapeutico. Il primo farmaco a dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza globale è stato il Sorafenib, un inibitore multichinasico orale, a cui hanno fatto seguito altri inibitori tirosin-chinasici come Lenvatinib, Regorafenib e Cabozantinib (43). La loro azione si esplica prevalentemente sulle vie coinvolte nella proliferazione tumorale e nell'angiogenesi. Nel contesto delle terapie antiangiogenetiche trova impiego il Bevacizumab, anticorpo monoclonale contro il fattore di crescita endoteliale (VEGF) (43). Tra i farmaci diretti contro fattore di crescita endoteliale di tipo 2 (VEGFR2) vi rientra invece il Ramucirumab. Questo anticorpo monoclonale è indicato come seconda linea di trattamento nei pazienti con valori elevati di AFP (43). Più recentemente, sono stati introdotti gli inibitori dei checkpoint immunitari, farmaci diretti contro i meccanismi di evasione immunitaria tumorale. Si fa riferimento ad Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab ed Ipilimumab. L'Aterolizumab è un inibitore di PD-L1 ed è usato come prima linea in associazione con il Bevacizumab nei pazienti naïve alla terapia sistemica (43). Questa combinazione si è dimostrata vantaggiosa in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e risposta obiettiva, rispetto all'uso del Sorafenib. Nei pazienti con controindicazioni alla terapia, legate ad un elevato rischio emorragico, varici esofago-gastriche non trattate, comorbidità cardiovascolari rilevanti o patologie autoimmuni, le alternative principali sono date da Sorafenib o Lenvatinib (43). Sebbene quest'ultimo abbia dimostrato una sopravvivenza globale non inferiore rispetto al Sorafenib, si associa più spesso all'interruzione della terapia per tossicità. Qualsiasi evento avverso grave o potenzialmente fatale impone la sospensione del trattamento e la scelta della successiva strategia in base al tipo di tossicità osservata. Gli inibitori tirosin-chinasici sono associati soprattutto a reazione mano-piede, diarrea, ipertensione, fatigue e riduzione dell'appetito; gli antiangiogenici possono determinare ipertensione, proteinuria e sanguinamento; gli immunoterapici possono invece causare eventi immuno-mediati, tra cui epatite, colite, rash e alterazioni endocrinologiche (43). Il passaggio ad una seconda linea di trattamento deve tenere in considerazione l'evidenza di progressione radiologica la funzione epatica residua, le condizioni generali del paziente, il pattern di progressione, l'andamento dell'AFP e la tollerabilità del trattamento in corso (43). Nei pazienti precedentemente trattati con

Sorafenib, la seconda linea terapeutica prevede l'uso del Regorafenib per coloro che hanno manifestato una tolleranza al Sorafenib e agli altri inibitori tirosin-chinasici, il Cabozatinib ed il Ramucirumab, nei casi con AFP ≥ 400 ng/ml (43). Non ci sono ancora evidenze solide che definiscano una sequenza terapeutica ottimale dopo un trattamento di prima linea con Atezolizumab-bevacizumab o Lenvatinib. La valutazione della risposta al trattamento oncologico si esegue con l'applicazione dei criteri RECIST rispetto all'imaging radiologico (65). Essi si basano sulla misurazione unidimensionale del diametro massimo delle lesioni e consentono di classificare la risposta terapeutica come risposta completa, risposta parziale, malattia stabile o progressione di malattia (63,66). La prognosi dei pazienti sottoposti a terapia sistemica è migliorata nel tempo grazie alla disponibilità di più linee terapeutiche e a una migliore selezione dei candidati al trattamento. La sopravvivenza globale mediana si attesta intorno ai 19 mesi per Aterolizumab-Bevacizumab e 13 mesi per il Sorafenib. Per quanto riguarda l'intervallo libero da progressione di malattia (PFS) questo è risultato significativamente più lungo nei pazienti in terapia con Aterolizumab-Bevacizumab, con un tasso di risposta obiettiva maggiore e più duratura, rispetto ai pazienti trattati con Sorafenib(67).

CAPITOLO 2 - RECIDIVA DI MALATTIA

2.1 Il follow-up

2.1.1. Finalità del follow-up

La sorveglianza dopo trattamento curativo o locoregionale rappresenta una fase essenziale del percorso clinico, poiché il rischio di recidiva rimane elevato indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata. In particolare, dopo resezione epatica, la recidiva di malattia si attesta intorno al 70% a 5 anni, costituendo il principale limite prognostico nel lungo termine. La sede prevalente è intraepatica, a livello del parenchima residuo. L'incidenza maggiore è nei primi mesi successivi all'intervento, con percentuali che si aggirano intorno al 47% entro i primi 9 mesi dalla chirurgia. Questo si verifica soprattutto nei pazienti con tumori di maggiori dimensioni o con storia di rottura tumorale. Per questi motivi è necessario un follow-up particolarmente stretto nel periodo postoperatorio precoce (68). Il rischio di ricorrenza di malattia è significativo anche dopo i trattamenti locoregionali, tanto che dopo RFA il tasso di recidiva a cinque anni può raggiungere il 50–70% (69). Le modifiche indotte dalle stesse terapie nel parenchima epatico lo rendono difficilmente valutabile radiologicamente dopo il trattamento. Questo fa che possano verificarsi situazioni in cui la presenza di malattia residua o recidivante sia mascherata (65). Quanto detto avvalora ancora di più l'obiettivo primario del follow-up, ovvero quello di identificare precocemente la recidiva per consentire, quando possibile, l'accesso a trattamenti reiterati ad intento curativo, come una nuova resezione o l'ablazione locale, che possano migliorare significativamente la sopravvivenza (68). Ulteriori obiettivi della sorveglianza sono il monitoraggio della funzione epatica residua, fondamentale in pazienti spesso affetti da cirrosi o epatopatia cronica, e la valutazione di eventuali complicanze correlate al trattamento, come la fistola biliare, l'insufficienza epatica, l'ascite, la trombosi portale, il danno da radiazioni o le alterazioni parenchimali post-terapia locoregionale (68,69). Per tali motivi, si sono costruite strategie di follow-up basate su un approccio multimodale che integra imaging contrastografico e biomarcatori sierologici, eseguiti secondo un timing predefinito, con controlli periodici più ravvicinati nei primi due anni. Un'accezione diversa al follow up può essere data facendo riferimento ai pazienti con malattia avanzata in trattamento sistemico. In questa situazione,

L'obiettivo non è individuare una "recidiva" in senso stretto, poiché la malattia non è stata completamente eradicata, ma monitorare nel tempo la risposta terapeutica, l'eventuale progressione, la tollerabilità del trattamento e la funzione epatica. In questo modo, il follow-up non rappresenta soltanto uno strumento di controllo oncologico, ma diventa parte integrante della gestione globale del paziente con HCC avanzato. Secondo le linee guida ESMO(70), il follow-up deve includere una valutazione periodica radiologica e clinica, mediante TC o RM dinamica ogni 3-4 mesi, al fine di guidare le decisioni terapeutiche successive.

2.1.2 Modalità di valutazione e tempistiche del follow up

Il follow-up ha un'importanza centrale nel percorso di ogni paziente ed è per questo che è necessario definirne precise modalità e tempistiche. L'imaging basato su TC e RM con mezzo di contrasto è fondamentale perché permette di valutare il fegato residuo, identificare nuove lesioni intraepatiche e la presenza di eventuale malattia extraepatica. In questo contesto, l'ecografia può avere un ruolo nella sorveglianza a lungo termine ma non è una delle metodiche di riferimento. L'alfa-fetoproteina mantiene un ruolo complementare all'imaging radiologico. Tuttavia, è importante riconoscere il suo limite principale, dato dalla bassa sensibilità nelle forme iniziali e dalla possibile falsa positività in condizioni infiammatorie o rigenerative del fegato. La sua utilità non è nella valutazione del singolo valore ma del trend degli stessi. Un suo aumento progressivo può anticipare il riscontro radiologico della recidiva o suggerire la necessità di approfondimenti, soprattutto quando l'esame ecografico o radiologico non è conclusivo(71). Nella pratica clinica, dopo resezione o ablazione, si eseguono TC o RM ogni 3 mesi nei primi 1-2 anni, per poi passare a controlli semestrali; questa impostazione è coerente con il fatto che il rischio di recidiva sia maggiore nelle fasi iniziali del follow-up (68). Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, il follow-up comprende sia la sorveglianza oncologica sia il monitoraggio della funzionalità del graft e delle complicanze correlate alla terapia immunosoppressiva. La maggior parte delle recidive si manifesta nei primi 2–3 anni dopo il trapianto; in questo lasso temporale i controlli mediante TC o RM con mezzo di contrasto, associati al monitoraggio dell'AFP sono intensificati (72). La diagnosi precoce di recidiva è clinicamente rilevante perché può

consentire l'accesso a trattamenti reiterativi, come nuova resezione, ablazione o terapie locoregionali, prima che la malattia diventi multifocale o non più controllabile.

2.2 Recidiva dell'epatocarcinoma: early and late recurrence

La recidiva dell'epatocarcinoma rappresenta uno dei principali limiti dei trattamenti con intento curativo. In letteratura si distinguono la recidiva precoce, o *early recurrence*, quando si manifesta entro 2 anni dal trattamento curativo, e la recidiva tardiva, o *late recurrence*, quando compare dopo tale intervallo (72). Dal punto di vista anatomico, la localizzazione più frequente è intraepatica, nel fegato residuo, e solo in una quota minore si presenta con localizzazioni extraepatiche o con entrambe le componenti(73). Queste entità patologiche non differiscono soltanto dal punto di vista temporale, ma anche per la loro fisiopatologia. La recidiva precoce è legata alla diffusione intraepatica occulta, spesso attraverso il sistema portale, di cloni cellulari appartenenti al tumore primitivo ed è un fattore prognostico negativo, con forte impatto sulla sopravvivenza generale, rispetto alla recidiva tardiva (72). Essa è strettamente associata a caratteristiche di maggiore aggressività biologica del tumore primitivo, facendo riferimento a dimensioni maggiori, scarsa differenziazione istologica e presenza di invasione microvascolare. I pazienti con *early recurrence* mostrano la tendenza a sviluppare forme intraepatiche multifocali, di dimensioni maggiori e livelli più elevati di AFP rispetto alle forme tardive (74). La recidiva tardiva è più frequentemente interpretata come sviluppo di un nuovo HCC su fegato cronicamente danneggiato (72). Essa è influenzata dalla presenza di sottostanti processi, come cirrosi, attività infiammatoria cronica, infezione virale e capacità residua del fegato di generare nuovi focolai neoplastici (72). Il rischio di recidiva varia anche in base al trattamento. Dopo trapianto epatico il rischio complessivo è più basso, sia per l'eliminazione dell'epatocarcinoma che dell'epatopatia di base (72). Dopo resezione chirurgica si raggiungono percentuali più elevate; in questo contesto la forma precoce è un problema centrale perché riflette spesso caratteristiche già presenti nel tumore al momento dell'intervento, come disseminazione microscopica, satellitosi o invasione vascolare (73). Rispetto alla resezione, l'ablazione con radiofrequenza è stata associata in diversi studi a un

rischio ancor più elevato di recidiva, nonostante la scelta del trattamento dipenda da dimensioni del tumore, funzione epatica e selezione del paziente (72).

2.3 Fattori di rischio di recidiva

Come accennato precedentemente, i fattori di rischio di recidiva di epatocarcinoma possono variare in base alle metodiche terapeutiche usate nel trattamento della patologia primitiva. In questo contesto si porrà maggiormente attenzione ai fattori di rischio di recidiva di malattia dopo resezione chirurgica.

2.3.1 Fattori di rischio di recidiva precoce

Tra i fattori clinici ed epatici associati alla recidiva precoce dell'epatocarcinoma dopo resezione epatica, un ruolo importante è svolto dalla qualità della funzione epatica residua e dalla presenza di un microambiente infiammatorio(75). L'ipertensione portale a sua volta è risultata un fattore di rischio indipendente per early recurrence, oltre ad essere una possibile limitazione all'estensione della resezione chirurgica. Questo può aumentare il rischio di persistenza di malattia microscopica residua (75) Altri fattori di rischio indipendenti per la recidiva precoce di malattia sono l'ipoalbuminemia ed elevati valori di gamma-glutamyl transferasi (GGT), che rispettivamente rappresentano una riduzione della capacità di sintesi del fegato e la presenza di stress ossidativo ed infiammazione parenchima (75). Dal punto di vista clinico, anche elevati livelli di alfa-fetoproteina ($AFP \geq 400$ ng/mL) si sono dimostrati associati alla recidiva precoce dopo resezione. Secondo gli autori, l'aumento dell'AFP riflette una maggiore aggressività biologica del tumore e una più elevata probabilità di disseminazione intraepatica microscopica già presente al momento dell'intervento chirurgico (75). La recidiva precoce dell'epatocarcinoma dopo resezione epatica è strettamente correlata alle caratteristiche biologiche aggressive del tumore e alla sua capacità di diffusione microscopica intraepatica. Il principale fattore di rischio indipendente associato non soltanto alla recidiva ma anche alla ridotta sopravvivenza globale, è la presenza di microinvasione vascolare e/o satellitosi (mVI/S). Questi elementi si correlano ad una recidiva aggressiva di

malattia(76). Si tratta di due fenomeni rappresentativi della diffusione intraepatica precoce delle cellule neoplastiche attraverso il microcircolo portale, spiegando in modo puntuale il verificarsi di recidive entro due anni dall'intervento chirurgico(76).

I fattori di rischio chirurgici di recidiva dell'epatocarcinoma dopo resezione curativa sono principalmente correlati alla radicalità oncologica dell'intervento e ad alcuni elementi tecnici. La presenza di un margine di resezione positivo (R1) o molto ridotto (≤ 1 cm) influenzano significativamente il rischio precoce di recidiva. Questo è probabilmente determinato dalla persistenza di micrometastasi intraepatiche o di malattia microscopica residua (77). Le resezioni non anatomiche sono state associate a una maggiore probabilità di recidiva precoce rispetto alle resezioni anatomiche(78). La mancata rimozione dei territori portalì afferenti alla neoplasia può essere determinante per la disseminazione microscopica di cellule tumorali che possono dar vita a localizzazioni secondarie intraepatiche precoci. potenzialmente interessati dalla disseminazione microscopica tumorale. Inoltre, anche alcune strategie intraoperatorie, come il clamping portale intermittente, manovra di Pringle, sono state correlate a una riduzione della recurrence-free survival a due anni e a un incremento del rischio di recidiva precoce (77,79,80).

2.3.2 Fattori di rischio di recidiva tardiva

La late recurrence dopo resezione epatica è interpretata come l'espressione di una nuova carcinogenesi multicentrica nel fegato residuo. Per questo motivo, i fattori di rischio associati ad essa riflettono non solo le caratteristiche biologiche del tumore primitivo, ma soprattutto il terreno epatico sul quale esso si sviluppa(81,82). Tra i fattori epatici, la cirrosi rappresenta uno degli elementi maggiormente associati alla recidiva tardiva, definendosi come fattore di rischio indipendente dopo resezione curativa. Questo avvalorà il ruolo del microambiente epatico, in cui la persistenza di danno epatico cronico, la presenza di processi infiammatori e fibrosi promuovono la comparsa nuovi focolai neoplastici (82,83). La misurazione della liver stiffness (LSM), ottenuta mediante il FibroScan (transient elastography), costituisce un predittore significativo di recidiva tardiva, mentre non mostra la stessa associazione con la recidiva precoce. Una rigidità del parenchima epatico maggiore, quindi un alto grado di fibrosi, misurata dal parametro LSM, si associa ad una riduzione della recurrence-free

survival (81). Un riferimento importante va alla presenza di infezioni virali croniche, in particolare quella da HBV. Elevati livelli di genoma virale al momento dell'intervento chirurgico sono un fattore di rischio indipendente per la recidiva, essendo associati ad una maggiore attività infiammatoria del parenchima epatico ed a un grado di fibrosi più avanzata(82) La persistenza di replicazione virale contribuisce al mantenimento di uno stato infiammatorio cronico e quindi dello stesso rischio di recidiva di malattia neoplastica (81). La presenza di ipertensione portale e di una peggiore funzione epatica al momento della recidiva si associano a una prognosi meno favorevole (83). Anche alcune caratteristiche tumorali del tumore primitivo mantengono un ruolo rilevante nella recidiva tardiva. La presenza di tumori multipli, satellitosi, diametro tumorale superiore a 5 cm e invasione vascolare macro- e microscopica sono riconosciuti come fattori indipendenti (83). Questi parametri sono classicamente associati soprattutto alla recidiva precoce ma il loro impatto si esplica anche sulla late recurrence. Il tutto suggerisce la presenza di un confine biologico non così netto tra le due tipologie di recidiva, lasciando aperta la frontiera della ricerca scientifica in questo campo (83). La chirurgia sembra influenzare il rischio di recidiva tardiva, sebbene in maniera meno marcata rispetto alla recidiva precoce. L'impatto della presenza di margini chirurgici ridotti è meno significativo, ma comunque presente, rispetto alla recidiva precoce. Anche il tipo di resezione, anatomica o non anatomica hanno una rilevanza minore. Questo sottende come il peso dello stato del parenchima epatico residuo superi quello della tecnica chirurgica stessa (81–83). Nonostante queste considerazioni, è comunque importante eseguire una sorveglianza postoperatoria regolare. Questo ne permette una diagnosi più precoce, aumentando significativamente la possibilità di ricorrere a trattamenti nuovamente curativi, con un impatto positivo sulla sopravvivenza globale(83).

2.4 Trattamento della recidiva

Il trattamento della recidiva di epatocarcinoma dopo terapia curativa è una sfida clinica complessa. Si deve tener conto non soltanto delle caratteristiche della recidiva ma anche del performance status del paziente e della riserva epatica residua. Ad oggi non sono disponibili delle linee guida universalmente condivise per la gestione della recidiva della malattia. Per questo motivo l'approccio terapeutico deve avvalersi di una valutazione multidisciplinare.

Le principali opzioni terapeutiche disponibili sono la resezione chirurgica, il trapianto epatico di salvataggio, le terapie locoregionali ed i trattamenti sistemici. In pazienti con recidiva intraepatica resecabile ed adeguata funzione epatica, il trattamento di scelta è la resezione chirurgica. Questa si associa a migliori risultati di sopravvivenza (84). Coloro i quali presentano una malattia allo stadio avanzato od in presenza di scarsa funzione epatica residua possono usufruire di terapie non chirurgiche. In questi casi, le tecniche ablative, in particolare la radiofrequenza (RFA) e la microwave ablation (MWA), costituiscono valide alternative terapeutiche, soprattutto nelle recidive di piccole dimensioni, grazie alla loro minima invasività e alla ridotta morbidità (84). TACE e TARE consentono un controllo locale della malattia e possono prolungare la sopravvivenza in pazienti selezionati. I pazienti in cui la recidiva abbia caratteristiche tali per cui rientrano nei criteri di Milano, possono beneficiare del trapianto di fegato salvare. Tuttavia ci sono dei limiti relativi sia alla disponibilità degli organi che alla possibilità di andare incontro a progressione di malattia durante l'attesa (85). Nei pazienti sottoposti a trapianto epatico, l'utilizzo dell'immunoterapia è generalmente limitato per il rischio di rigetto del graft; per questo motivo gli inibitori tirosin-chinasici (TKIs), come sorafenib e lenvatinib, sono ancora il trattamento sistemico di riferimento (66). Negli ultimi anni si è inoltre sviluppato l'utilizzo di approcci combinati, che associano chirurgia, ablazione, trattamenti intra-arteriosi e terapia sistemica, con l'obiettivo di migliorare il controllo di malattia e la sopravvivenza a lungo termine(84).

CAPITOLO 3. STUDIO CLINICO

3.1 Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta il tumore maligno primitivo del fegato più frequente ed è attualmente la terza causa di morte correlata a neoplasia a livello mondiale, con oltre 800.000 nuovi casi e più di 750.000 decessi ogni anno(2,86). Nella maggior parte dei casi l'HCC si sviluppa in un contesto di epatopatia cronica, sostenuta principalmente dall'infezione da virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV), malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e danno epatico alcol-correlato (87). Nonostante i progressi ottenuti nell'ambito della sorveglianza, della diagnosi precoce e delle strategie terapeutiche, l'HCC continua a essere associato a una prognosi sfavorevole(88).

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono la resezione epatica, il trapianto di fegato, le terapie locoregionali e le terapie sistemiche, ciascuna indicata in relazione allo stadio di malattia, alla funzione epatica e alle condizioni cliniche del paziente(28,44). Nei pazienti con HCC in stadio iniziale o molto iniziale e in casi selezionati di malattia intermedia, la resezione epatica rappresenta uno dei principali trattamenti a intento curativo (28,44). Tuttavia, poiché la maggior parte degli epatocarcinomi insorge in pazienti affetti da epatopatia cronica o cirrosi, la selezione dei candidati alla chirurgia richiede un'attenta valutazione della riserva funzionale epatica e delle caratteristiche biologiche del tumore(48,89).

Nonostante il potenziale curativo della resezione epatica, il rischio di recidiva rimane elevato, interessando fino al 70% dei pazienti entro cinque anni dall'intervento e rappresentando il principale determinante della prognosi a lungo termine (90,91). Diversi fattori sono stati associati a un aumentato rischio di recidiva e a una ridotta sopravvivenza, tra cui la multifocalità tumorale, l'invasione microvascolare, le dimensioni della neoplasia e i livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP) (77). L'identificazione dei fattori prognostici associati agli outcome oncologici dopo resezione epatica rappresenta pertanto un tema centrale nella ricerca clinica sull'HCC (92).

Negli ultimi anni la chirurgia epatica mininvasiva (Minimally Invasive Liver Surgery, MILS), comprendente gli approcci laparoscopico e robotico, si è progressivamente affermata

come valida alternativa alla chirurgia open. Numerosi studi hanno dimostrato che la MILS si associa a migliori outcome perioperatori, tra cui minori perdite ematiche, ridotta incidenza di complicanze postoperatorie e degenza ospedaliera più breve (57). Parallelamente, le evidenze disponibili suggeriscono risultati oncologici a lungo termine sovrapponibili rispetto alla chirurgia open in termini di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), sopravvivenza libera da recidiva (Recurrence-Free Survival, RFS) e tassi di recidiva (93). Inoltre, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e delle tecnologie disponibili ha consentito l'estensione delle indicazioni della MILS anche a procedure sempre più complesse, incluse le resezioni epatiche maggiori (55,94). Tuttavia, l'effettivo impatto dell'approccio mininvasivo sugli outcome oncologici a lungo termine rimane ancora oggetto di dibattito. La maggior parte delle evidenze disponibili deriva infatti da studi retrospettivi, nei quali i pazienti sottoposti a MILS presentano frequentemente caratteristiche cliniche e tumorali più favorevoli rispetto a quelli trattati mediante chirurgia open, introducendo un potenziale bias di selezione (95). Di conseguenza, non è ancora chiaro se le differenze osservate negli outcome a lungo termine siano attribuibili all'approccio chirurgico stesso o riflettano principalmente differenze nella biologia tumorale e nella selezione dei pazienti.

Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si propone di valutare l'associazione tra approccio chirurgico e outcome oncologici nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC. Gli endpoint principali dello studio sono la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Obiettivi secondari sono il confronto degli outcome perioperatori tra chirurgia mininvasiva e open e l'identificazione dei principali fattori prognostici indipendenti associati alla sopravvivenza e alla recidiva di malattia.

3.2 Materiali e Metodi

3.2.1 Disegno dello studio e popolazione

È stato condotto uno studio retrospettivo monocentrico su una coorte consecutiva di pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo per epatocarcinoma (HCC) presso

la Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

I pazienti sono stati identificati mediante revisione del database istituzionale prospetticamente mantenuto, che raccoglie in modo sistematico le informazioni cliniche, chirurgiche, anatomopatologiche e di follow-up relative ai pazienti sottoposti a chirurgia epatica presso il Centro.

L'analisi è stata limitata ai pazienti trattati a partire dal 2013, anno di introduzione della chirurgia epatica mininvasiva presso il nostro Centro, al fine di consentire un confronto tra approccio open e mininvasivo all'interno dello stesso periodo storico ed evitare potenziali distorsioni legate all'evoluzione delle indicazioni chirurgiche, delle tecniche operatorie, della gestione perioperatoria e delle strategie di follow-up nel corso del tempo.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti di età ≥ 18 anni sottoposti a resezione epatica con intento curativo per HCC primitivo, con diagnosi preoperatoria ottenuta mediante tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto secondo i criteri diagnostici internazionalmente riconosciuti(28,44) e successiva conferma istologica sul pezzo operatorio. Sono stati esclusi i pazienti sottoposti a procedure non resettive, le laparoscopie esplorative senza resezione epatica, i pazienti privi di conferma istologica di HCC e i casi con informazioni insufficienti per la valutazione degli endpoint oncologici dello studio.

I pazienti inclusi sono stati successivamente suddivisi in due gruppi in base all'approccio chirurgico utilizzato: chirurgia epatica mininvasiva (Minimally Invasive Liver Surgery, MILS), comprendente gli approcci laparoscopico e robotico, e chirurgia open.

3.2.2 Raccolta dati e variabili studiate

Per ciascun paziente sono state raccolte informazioni demografiche, cliniche, chirurgiche, anatomopatologiche e relative al follow-up. Le variabili preoperatorie comprendevano età, sesso, indice di massa corporea (BMI), classe ASA, presenza di comorbidità maggiori, funzione epatica, MELD score, livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP), eziologia dell'epatopatia cronica e caratteristiche del parenchima epatico. Le variabili chirurgiche includevano l'approccio operatorio (open o MILS), il tipo di resezione epatica, l'esecuzione di resezioni anatomiche o non anatomiche, la necessità di procedure associate, la durata dell'intervento, il clampaggio vascolare e le perdite ematiche intraoperatorie. Le resezioni epatiche sono state classificate come minori o maggiori secondo la definizione proposta dall'International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA), considerando maggiori le resezioni comprendenti tre o più segmenti epatici contigui(96). Le caratteristiche anatomopatologiche analizzate comprendevano il diametro massimo della lesione, il diametro tumorale totale, il numero di noduli, il grado istologico, lo stato dei margini di resezione, la presenza di invasione microvascolare (microvascular invasion, MVI), la presenza di noduli satelliti e l'appartenenza ai criteri di Milano all'esame istologico (58).

3.2.3 Outcome dello studio

Gli endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (Recurrence-Free Survival, RFS). La OS è stata definita come il tempo intercorrente tra la data della resezione epatica e la data del decesso per qualsiasi causa o dell'ultima osservazione disponibile. La RFS è stata definita come il tempo intercorrente tra la data della resezione epatica e la diagnosi della prima recidiva di HCC, sia intraepatica sia extraepatica.

Gli endpoint secondari comprendevano gli outcome perioperatori, tra cui complicanze postoperatorie, complicanze maggiori, ascite postoperatoria, fistola biliare, insufficienza epatica post-epatectomia, riammissione ospedaliera e durata della degenza. Le complicanze postoperatorie sono state classificate secondo la classificazione di Clavien-Dindo (97). Le complicanze maggiori sono state definite come eventi di grado III o superiore. La fistola

biliare postoperatoria è stata definita secondo i criteri dell'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)(98).

3.2.4 Follow-up e definizione della recidiva

Il follow-up è stato effettuato mediante valutazioni cliniche ambulatoriali, esami ematochimici comprensivi del dosaggio dell'alfa-fetoproteina e imaging radiologico mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica con mezzo di contrasto. I pazienti sono stati sottoposti a controlli periodici secondo la pratica clinica del Centro e le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali per la gestione dell'HCC (28). La recidiva di malattia è stata definita come la comparsa di una nuova lesione intraepatica o extraepatica compatibile con HCC documentata mediante imaging radiologico secondo i criteri diagnostici riportati dalle linee guida EASL (28). Le informazioni relative alla sopravvivenza e allo stato vitale dei pazienti sono state ottenute mediante revisione della documentazione clinica disponibile e dei registri ospedalieri.

3.2.5 Analisi Statistica

Le variabili continue sono state riportate come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra i gruppi MILS e OPEN è stato effettuato mediante Wilcoxon rank-sum test per le variabili continue e test esatto di Fisher per le variabili categoriche. La sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (Recurrence-Free Survival, RFS) sono state stimate mediante il metodo di Kaplan-Meier e confrontate mediante log-rank test. I pazienti vivi all'ultimo follow-up disponibile sono stati censurati per l'analisi della OS, mentre per l'analisi della RFS sono stati censurati i pazienti vivi e liberi da recidiva all'ultima osservazione disponibile.

L'associazione tra le variabili cliniche, chirurgiche e anatomopatologiche e gli outcome oncologici è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox univariata e multivariata. Le variabili clinicamente rilevanti e quelle risultate significative all'analisi univariata sono

state incluse nei modelli multivariati. I risultati sono stati espressi come Hazard Ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Per ridurre il potenziale bias di selezione associato alla scelta dell'approccio chirurgico, è stata eseguita un'analisi di sensibilità mediante Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) basata sul propensity score. Il propensity score è stato costruito utilizzando le principali covariate cliniche, chirurgiche e tumorali disponibili prima del trattamento. Il bilanciamento tra i gruppi dopo applicazione dei pesi è stato valutato mediante standardized mean differences (SMD) e rappresentato graficamente tramite Love Plot. Successivamente sono state eseguite analisi di sopravvivenza pesate mediante Kaplan-Meier e modelli di Cox pesati.

Sono inoltre state effettuate analisi esplorative di sottogruppo nei pazienti senza invasione microvascolare e nei pazienti rientranti nei criteri di Milano all'esame anatomopatologico.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

3.3 Risultati dello studio

3.3.1 Selezione della popolazione in studio

La flow-chart della selezione dei pazienti è riportata in Figura 8. Tutti i pazienti sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma (HCC) nel periodo di studio sono stati inizialmente identificati dal database istituzionale. Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, l'analisi finale ha incluso 311 pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo. Di questi, 162 pazienti (52,1%) sono stati trattati mediante approccio open e 149 (47,9%) mediante chirurgia epatica mininvasiva (MILS).

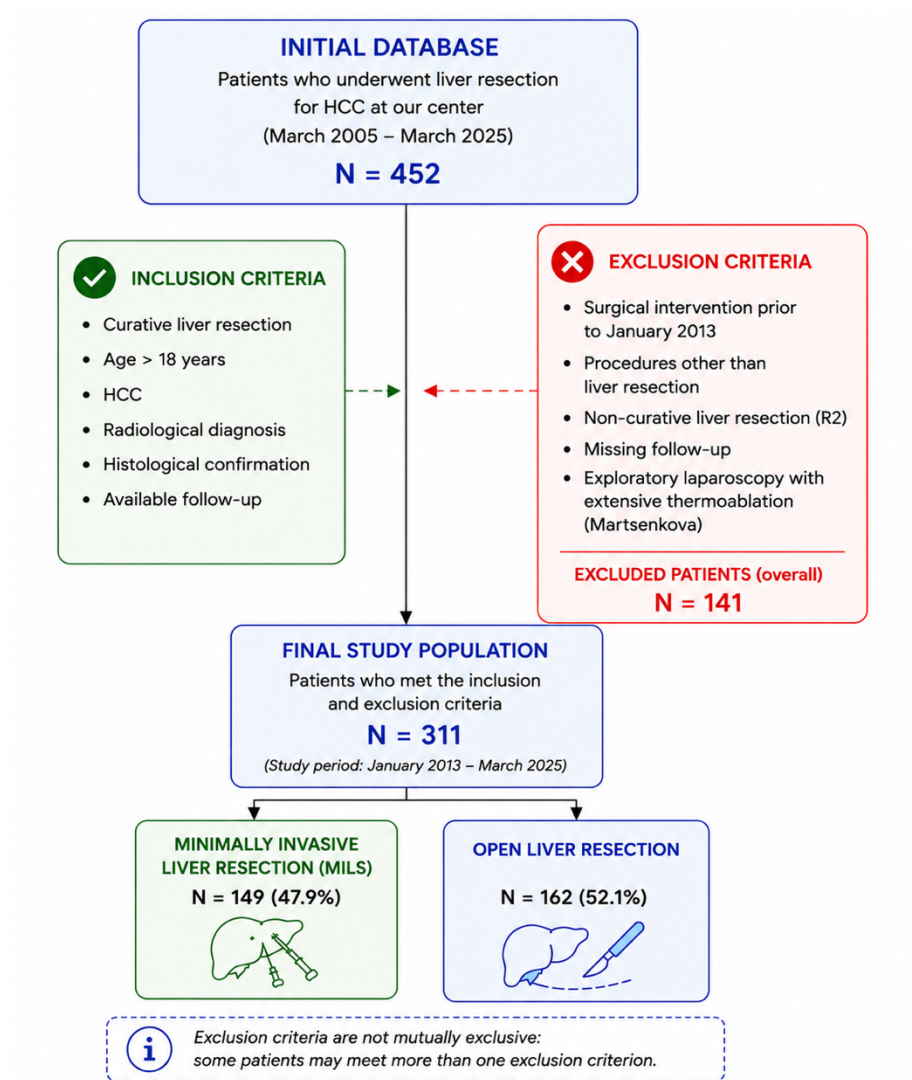


Figura 8 Flow-chart della selezione dei pazienti inclusi nello studio.

3.3.2 Baseline characteristics

Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione sono riportate nella Tabella 1. I due gruppi risultavano sostanzialmente comparabili per età, sesso, indice di massa corporea (BMI), classe ASA, MELD score, funzione renale e presenza di cirrosi epatica. I pazienti sottoposti a chirurgia open presentavano livelli preoperatori di alfa-fetoproteina (AFP) significativamente più elevati rispetto ai pazienti trattati mediante MILS (12,0 vs 7,2 ng/mL; $p = 0,004$). Inoltre, si osservavano differenze nella distribuzione dell'eziologia

dell'epatopatia ($p = 0,004$), con una maggiore prevalenza di epatopatia dismetabolica nel gruppo MILS e di epatopatia alcool-correlata nel gruppo open.

Dal punto di vista chirurgico, i pazienti sottoposti ad approccio open venivano trattati più frequentemente mediante resezioni epatiche maggiori rispetto ai pazienti sottoposti a MILS (27,2% vs 16,3%; $p = 0,025$). Al contrario, una quota significativamente superiore di pazienti trattati mediante chirurgia mininvasiva rientrava nei criteri di Milano all'esame istologico (74,5% vs 59,7%; $p = 0,007$).

Characteristic	Overall N = 311¹	OPEN N = 162¹	MILS N = 149¹	p-value²
Age, years	65.7 (58.0–72.7)	65.6 (57.9–72.3)	66.1 (58.5–73.5)	0.4
Sex				0.3
F	59 (19.0%)	27 (16.7%)	32 (21.5%)	
M	252 (81.0%)	135 (83.3%)	117 (78.5%)	
Body mass index, kg/m²	26.0 (23.5–29.2)	26.0 (24.1–28.7)	26.0 (23.0–29.4)	0.9
ASA score				0.2
1	101 (34.7%)	59 (38.8%)	42 (30.2%)	
2	169 (58.1%)	85 (55.9%)	84 (60.4%)	
3	21 (7.2%)	8 (5.3%)	13 (9.4%)	
MELD score	8.0 (7.0–9.0)	8.0 (7.0–9.0)	8.0 (7.0–9.0)	0.4
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.7–1.0)	0.9 (0.8–1.1)	0.9 (0.7–1.0)	0.3
AFP, ng/mL	8.6 (3.5–45.0)	12.0 (3.7–59.0)	7.2 (3.3–24.0)	0.004
Underlying liver disease				0.004
NO	30 (9.6%)	14 (8.6%)	16 (10.7%)	
ALCOOL	35 (11.3%)	26 (16.0%)	9 (6.0%)	
DISMETABOLICA	53 (17.0%)	18 (11.1%)	35 (23.5%)	
VIRUS	181 (58.2%)	96 (59.3%)	85 (57.0%)	
ALTRO	12 (3.9%)	8 (4.9%)	4 (2.7%)	
Background liver				0.7
Cirrhosis	276 (88.7%)	145 (89.5%)	131 (87.9%)	
Non-cirrhotic liver	35 (11.3%)	17 (10.5%)	18 (12.1%)	
Major liver resection	65 (21.8%)	41 (27.2%)	24 (16.3%)	0.025
Anatomical resection	153 (50.2%)	75 (47.2%)	78 (53.4%)	0.3
Pathological Milan criteria				0.007
IN	203 (66.8%)	95 (59.7%)	108 (74.5%)	
OUT	101 (33.2%)	64 (40.3%)	37 (25.5%)	

Tabella 1. Baseline characteristics

3.3.3 Caratteristiche intraoperatorie, anatomopatologiche e outcome perioperatori

Le caratteristiche intraoperatorie, anatomopatologiche e gli outcome perioperatori sono riportati nella Tabella 2. Rispetto alla chirurgia open, l'approccio mininvasivo era associato a tempi operatori significativamente più lunghi (290 vs 230 minuti; $p < 0,001$) e a un utilizzo più frequente del clampaggio vascolare (84,0% vs 62,9%; $p < 0,001$), con tempi di ischemia significativamente superiori (42 vs 15 minuti; $p < 0,001$). Non sono invece emerse differenze significative in termini di perdite ematiche intraoperatorie ($p = 0,075$).

Dal punto di vista anatomopatologico, i pazienti trattati mediante approccio open presentavano tumori di dimensioni maggiori, sia in termini di diametro massimo (3,5 vs 3,0 cm; $p = 0,004$) sia di diametro tumorale totale (4,1 vs 3,0 cm; $p = 0,001$). Inoltre, la malattia multifocale risultava più frequente nel gruppo open ($p = 0,047$), così come la presenza di noduli satelliti (35,3% vs 23,5%; $p = 0,030$). Non sono state osservate differenze significative riguardo grading tumorale, invasione microvascolare e stato dei margini di resezione.

Per quanto riguarda gli outcome perioperatori, l'approccio mininvasivo risultava associato a una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie complessive (36,2% vs 64,0%; $p < 0,001$), delle complicanze maggiori (8,7% vs 25,9%; $p < 0,001$) e dell'ascite postoperatoria (11,5% vs 31,1%; $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di fistola biliare, riammissione ospedaliera o degenza in terapia intensiva. La durata della degenza ospedaliera risultava significativamente inferiore nel gruppo MILS rispetto al gruppo open (5 vs 8 giorni; $p < 0,001$).

Characteristic	Overall N = 311 ¹	OPEN N = 162 ¹	MILS N = 149 ¹	p-value ²
Extent of liver resection				0.025
MAGG	65 (21.8%)	41 (27.2%)	24 (16.3%)	
MIN	233 (78.2%)	110 (72.8%)	123 (83.7%)	
Anatomical resection				0.3
NO	152 (49.8%)	84 (52.8%)	68 (46.6%)	
SI	153 (50.2%)	75 (47.2%)	78 (53.4%)	
Associated procedures				0.011
NO	167 (54.8%)	77 (47.8%)	90 (62.5%)	
SI	138 (45.2%)	84 (52.2%)	54 (37.5%)	
Conversion to open surgery*				
NO	120 (80.5%)	0 (0.0%)	120 (80.5%)	
SI	29 (9.3%)	0 (0.0%)	29 (19.5%)	
Operative time, min	255.0 (195.0–325.0)	230.0 (180.0–280.0)	290.0 (220.0–375.0)	<0.001
Vascular clamping				<0.001
NO	82 (27.1%)	\	23 (16.0%)	
SI	221 (72.9%)	100 (62.9%)	121 (84.0%)	
Clamping time, min	21.0 (10.5–50.5)	15.0 (7.0–20.0)	42.0 (20.0–68.0)	<0.001
Blood loss, mL	300.0 (100.0–700.0)	500.0 (250.0–800.0)	300.0 (100.0–600.0)	0.075
Maximum tumor diameter, cm	3.2 (2.0–5.5)	3.5 (2.3–6.5)	3.0 (2.0–4.5)	0.004
Total tumor diameter, cm	3.5 (2.2–6.0)	4.1 (2.5–7.0)	3.0 (2.0–5.0)	0.001
Number of nodules				0.047
1	240 (78.9%)	121 (76.6%)	119 (81.5%)	
2	37 (12.2%)	17 (10.8%)	20 (13.7%)	
≥3	27 (8.9%)	20 (12.7%)	7 (4.8%)	
Tumor grading				0.8
G1	66 (21.4%)	32 (20.0%)	34 (23.0%)	
G2	170 (55.2%)	90 (56.3%)	80 (54.1%)	
G3–4	72 (23.4%)	38 (23.8%)	34 (23.0%)	
Microvascular invasion				0.12
NO	217 (72.1%)	107 (68.2%)	110 (76.4%)	
SI	84 (27.9%)	50 (31.8%)	34 (23.6%)	
Satellite nodules				0.030
NO	205 (70.2%)	101 (64.7%)	104 (76.5%)	
SI	87 (29.8%)	55 (35.3%)	32 (23.5%)	
Resection margin				0.4
R0	288 (92.6%)	148 (91.4%)	140 (94.0%)	
R1	23 (7.4%)	14 (8.6%)	9 (6.0%)	
Any postoperative complication				<0.001
NO	153 (49.4%)	58 (36.0%)	95 (63.8%)	
SI	157 (50.6%)	103 (64.0%)	54 (36.2%)	
Major complications (Clavien-Dindo ≥III)	55 (17.7%)	42 (25.9%)	13 (8.7%)	<0.001
Postoperative ascites				<0.001
NO	242 (78.3%)	111 (68.9%)	131 (88.5%)	
SI	67 (21.7%)	50 (31.1%)	17 (11.5%)	
Bile leak				0.4
NO	290 (93.9%)	149 (92.5%)	141 (95.3%)	
SI	19 (6.1%)	12 (7.5%)	7 (4.7%)	
Readmission				0.057
NO	272 (87.7%)	147 (91.3%)	125 (83.9%)	
SI	38 (12.3%)	14 (8.7%)	24 (16.1%)	
Length of stay, days	6.0 (4.0–9.0)	8.0 (6.0–12.0)	5.0 (3.0–6.0)	<0.001
ICU stay, days	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–1.0)	0.9

Tabella 2. Caratteristiche intraoperatorie, anatomopatologiche ed outcome perioperatori.

3.3.4 Outcome oncologici a lungo termine

Gli outcome oncologici a lungo termine sono riportati nella Tabella 3. Durante il follow-up, 188 pazienti (64,8%) hanno sviluppato una recidiva di malattia. Sebbene il tasso di recidiva fosse inferiore nel gruppo MILS rispetto al gruppo open (59,4% vs 69,7%), tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,085$). Analogamente, non sono emerse differenze nella sede della recidiva né nella sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Al contrario, i pazienti sottoposti a chirurgia mininvasiva presentavano una significativa riduzione della mortalità tumore-correlata rispetto al gruppo open (20,7% vs 38,8%; $p < 0,001$). Coerentemente, al termine del follow-up la mortalità globale risultava significativamente inferiore nel gruppo MILS (24,8% vs 58,0%; $p < 0,001$).

La sopravvivenza globale mediana risultava significativamente più lunga nei pazienti trattati mediante MILS rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia open (51 vs 38 mesi; $p = 0,004$).

Characteristic	Overall N = 311 ¹	OPEN N = 162 ¹	MILS N = 149 ¹	p-value ²
HCC recurrence				0.085
NO	102 (35.2%)	46 (30.3%)	56 (40.6%)	
SI	188 (64.8%)	106 (69.7%)	82 (59.4%)	
Site of recurrence				0.5
EPATICA	166 (88.3%)	92 (86.8%)	74 (90.2%)	
EXTRA_EPATICA	22 (11.7%)	14 (13.2%)	8 (9.8%)	
Recurrence-free survival, months	14.0 (5.0–29.0)	16.0 (6.0–33.0)	13.0 (5.0–26.0)	0.2
Cancer-related death				<0.001
NO	209 (69.7%)	98 (61.3%)	111 (79.3%)	
SI	91 (30.3%)	62 (38.8%)	29 (20.7%)	
Vital status				<0.001
DEC	131 (42.1%)	94 (58.0%)	37 (24.8%)	
VIV	180 (57.9%)	68 (42.0%)	112 (75.2%)	
Overall survival, months	39.0 (17.0–72.0)	51.0 (16.0–93.0)	38.0 (17.5–59.5)	0.004

Tabella 3. Outcome oncologici a lungo termine nella popolazione inclusa nello studio.

3.3.5 Analisi della sopravvivenza secondo l'approccio chirurgico e della recurrence free survival

Le curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale (OS) e alla sopravvivenza libera da recidiva (RFS) sono riportate nelle Figure 9 e 10. L'analisi della OS evidenziava una probabilità di sopravvivenza significativamente superiore nei pazienti trattati mediante approccio mininvasivo rispetto a quelli sottoposti a chirurgia open (log-rank $p = 0,0053$). La separazione delle curve risultava evidente fin dalle prime fasi del follow-up e tendeva a mantenersi nel tempo. Al contrario, non sono emerse differenze significative nella RFS tra i due gruppi (log-rank $p = 0,46$), con curve sostanzialmente sovrapponibili durante l'intero periodo di osservazione.

L'analisi di Cox univariata confermava l'associazione tra approccio MILS e migliore sopravvivenza globale (HR 0,58; IC95% 0,39–0,85; $p = 0,006$), mentre non evidenziava differenze significative in termini di rischio di recidiva (HR 1,10; IC95% 0,81–1,50; $p = 0,5$) (tabella 4)

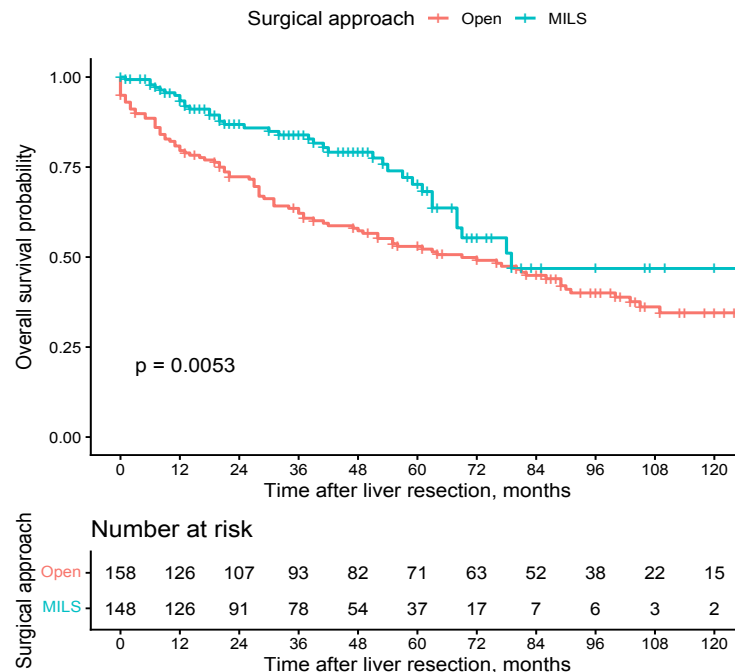


Figura 9 . Curva di Kaplan–Meier della sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC secondo l'approccio chirurgico

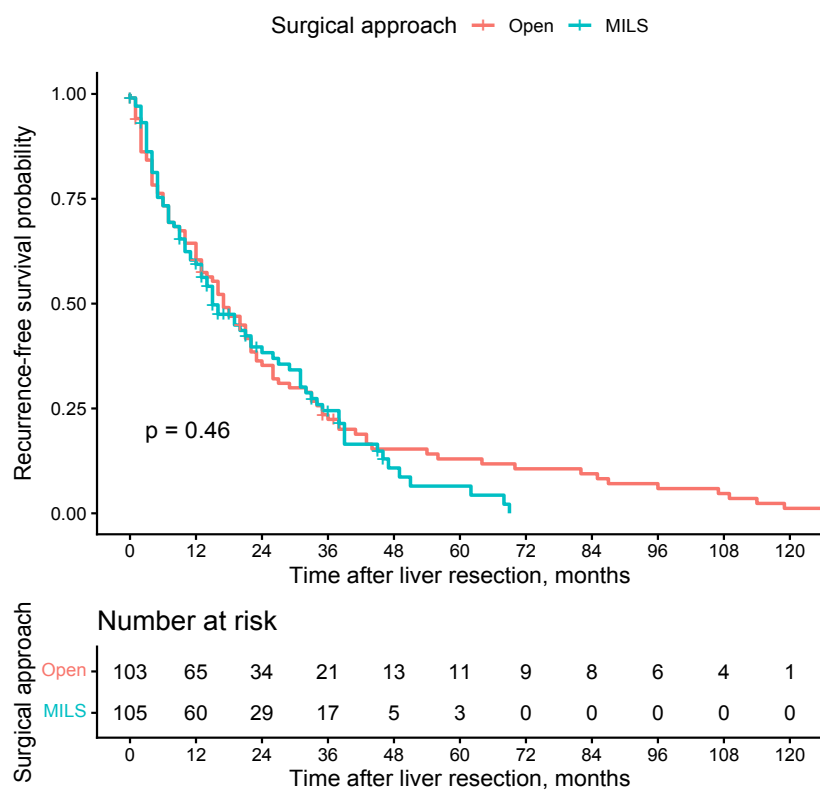


Figura 10 Curva di Kaplan–Meier della sopravvivenza libera da recidiva (Recurrence-Free Survival, RFS) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC secondo l'approccio chirurgico.

Characteristic	Overall survival	Recurrence-free survival				
HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	
approach						
OPEN	—	—		—	—	
MILS	0.58	0.39, 0.85	0.006	1.10	0.81, 1.50	0.5
Abbreviations: CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio						

Tabella 4. Analisi di regressione Cox univariata

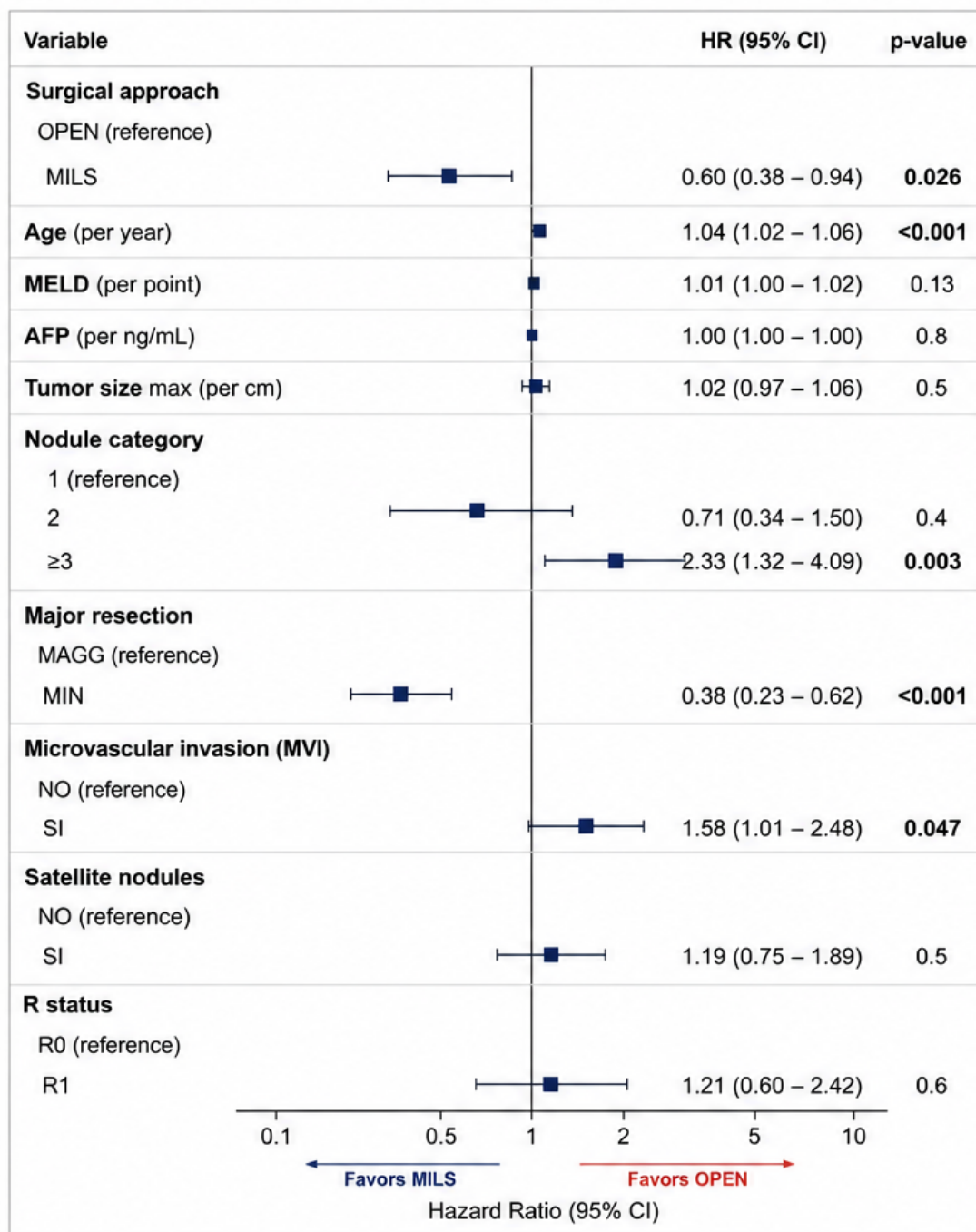
3.3.6 Analisi multivariata

I risultati dell'analisi di regressione di Cox multivariata sono riportati nelle Figure 11 e 12. Dopo aggiustamento per le principali variabili cliniche, chirurgiche e anatomopatologiche, l'approccio mininvasivo si confermava associato indipendentemente a una migliore sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia open (HR 0,60; IC95% 0,38–0,94; $p = 0,026$). Tra i fattori prognostici indipendenti associati a una riduzione della sopravvivenza globale emergevano l'età (HR 1,04 per anno; $p < 0,001$), la presenza di tre o più noduli tumorali (HR 2,33; IC95% 1,32–4,09; $p = 0,003$) e l'invasione microvascolare (HR 1,58; IC95% 1,01–2,48; $p = 0,047$). Al contrario, le resezioni minori risultavano associate a una migliore sopravvivenza rispetto alle resezioni maggiori (HR 0,38; IC95% 0,23–0,62; $p < 0,001$). Per quanto riguarda la RFS, l'approccio chirurgico non rappresentava un fattore prognostico indipendente (HR 1,35; IC95% 0,92–1,97; $p = 0,12$). I principali fattori associati a un aumentato rischio di recidiva risultavano la presenza di tre o più noduli (HR 2,73; IC95% 1,55–4,79; $p < 0,001$), l'invasione microvascolare (HR 1,75; IC95% 1,16–2,65; $p = 0,008$) e la presenza di noduli satelliti (HR 1,71; IC95% 1,10–2,65; $p = 0,017$).

Characteristic	HR	95% CI	p-value
approach			
OPEN	—	—	
MILS	0.60	0.38, 0.94	0.026
age	1.04	1.02, 1.06	<0.001
MELD	1.01	1.00, 1.02	0.13
AFP	1.00	1.00, 1.00	0.8
tumor_size_max	1.02	0.97, 1.06	0.5
nodule_category			
1	—	—	
2	0.71	0.34, 1.50	0.4
≥3	2.33	1.32, 4.09	0.003
major_resection			
MAGG	—	—	
MIN	0.38	0.23, 0.62	<0.001
mvi			
NO	—	—	
SI	1.58	1.01, 2.48	0.047
satellite_nodules			
NO	—	—	
SI	1.19	0.75, 1.89	0.5
R_status			
R0	—	—	
R1	1.21	0.60, 2.42	0.6
Abbreviations: CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio			

Tabella 5 Analisi di regressione di Cox univariata dei fattori associati alla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC.

Multivariable Cox Regression – Overall Survival (OS)



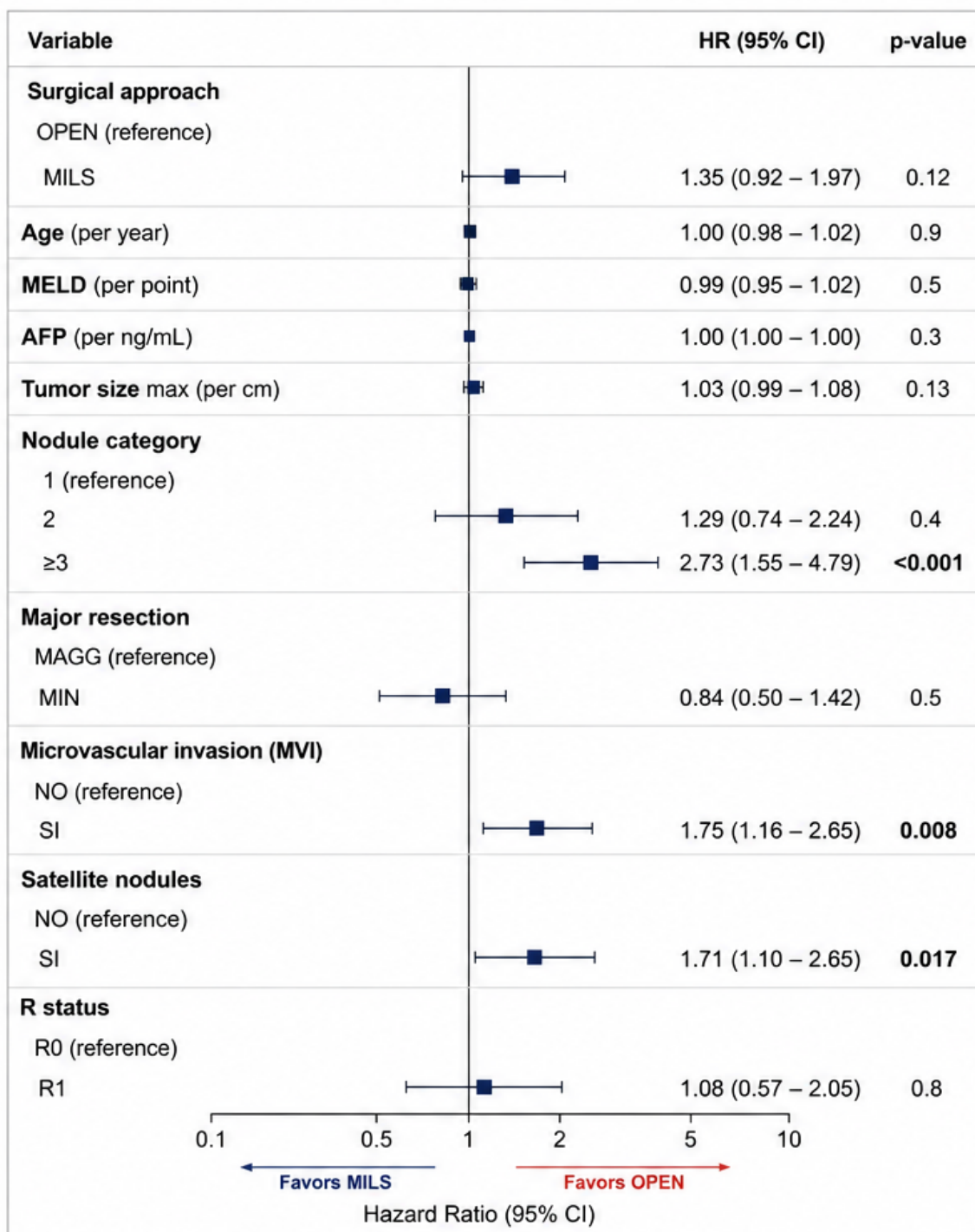
HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval

Figura 11 Forest Plot1. Analisi di regressione di Cox multivariata dei fattori prognostici associati alla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC.

Characteristic	HR	95% CI	p-value
approach			
OPEN	—	—	
MILS	1.35	0.92, 1.97	0.12
age	1.00	0.98, 1.02	0.9
MELD	0.99	0.95, 1.02	0.5
AFP	1.00	1.00, 1.00	0.3
tumor_size_max	1.03	0.99, 1.08	0.13
nodule_category			
1	—	—	
2	1.29	0.74, 2.24	0.4
≥3	2.73	1.55, 4.79	<0.001
major_resection			
MAGG	—	—	
MIN	0.84	0.50, 1.42	0.5
mvi			
NO	—	—	
SI	1.75	1.16, 2.65	0.008
satellite_nodules			
NO	—	—	
SI	1.71	1.10, 2.65	0.017
R_status			
R0	—	—	
R1	1.08	0.57, 2.05	0.8
Abbreviations: CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio			

Tabella 6 Analisi di regressione di Cox univariata dei fattori associati al rischio di recidiva dopo resezione epatica curativa per HCC.

Multivariable Cox Regression – Recurrence-free Survival (RFS)



HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval

Figura 12 Forest Plot 2.. Analisi di regressione Cox multivariata per la sopravvivenza libera da recidiva (RFS).

3.3.7 Analisi mediante IPTW

Per ridurre il potenziale bias di selezione dovuto alle differenze basali tra i gruppi, è stata eseguita un'analisi mediante Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW).

Il Love Plot mostrava un sostanziale miglioramento del bilanciamento delle covariate dopo l'applicazione dei pesi, con una marcata riduzione delle standardized mean differences rispetto all'analisi non aggiustata. Dopo IPTW, la superiorità della MILS in termini di sopravvivenza globale rimaneva evidente all'analisi di Kaplan-Meier pesata ($p = 0,0013$). Tuttavia, nell'analisi di Cox pesata tale associazione risultava attenuata e non raggiungeva la significatività statistica (HR 0,60; IC95% 0,33–1,09; $p = 0,10$). Per quanto riguarda la RFS, sia le curve di Kaplan-Meier pesate sia l'analisi di Cox pesata confermavano l'assenza di differenze significative tra i due approcci chirurgici (HR 1,40; IC95% 0,94–2,09; $p = 0,10$).

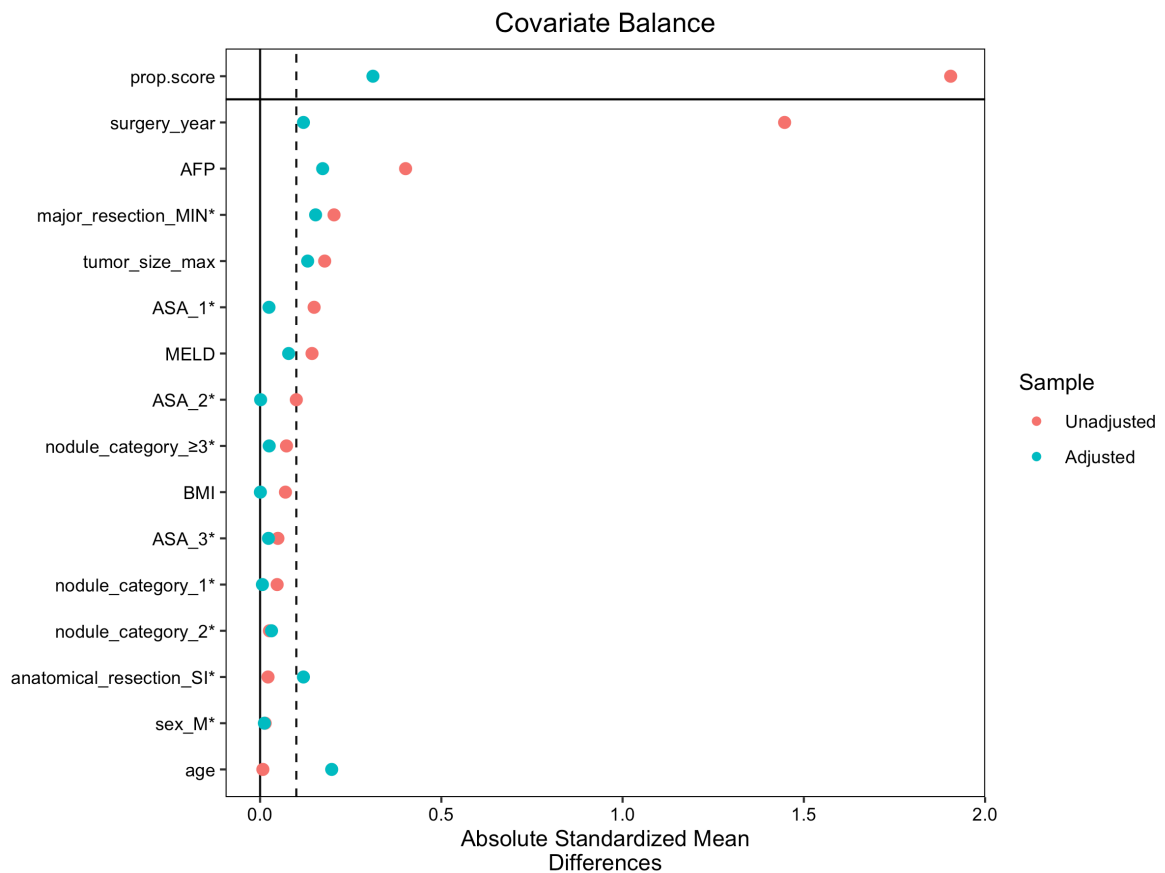


Figura 13 Bilanciamento delle covariate prima e dopo l'applicazione dell'Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

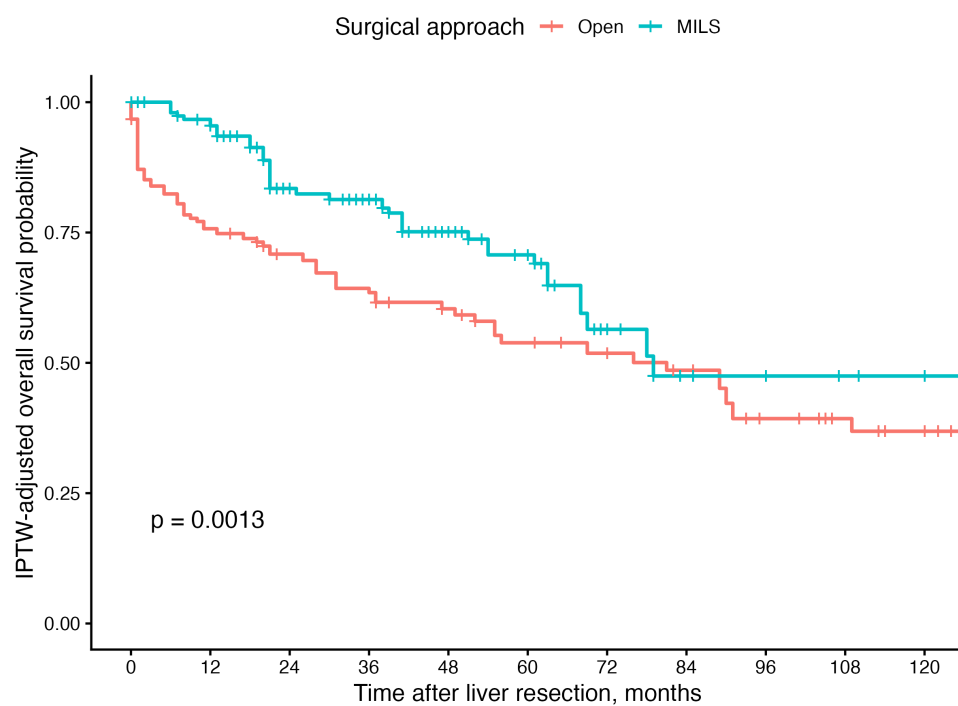


Figura 14 Curva di Kaplan–Meier della sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) dopo aggiustamento mediante Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curative

Characteristic	**HR**	**95% CI**	**p-value**
approach			
OPEN			
MILS	0.60	0.33, 1.09	0.10

Tabella 7 Cox pesata mediante IPTW per la OS.

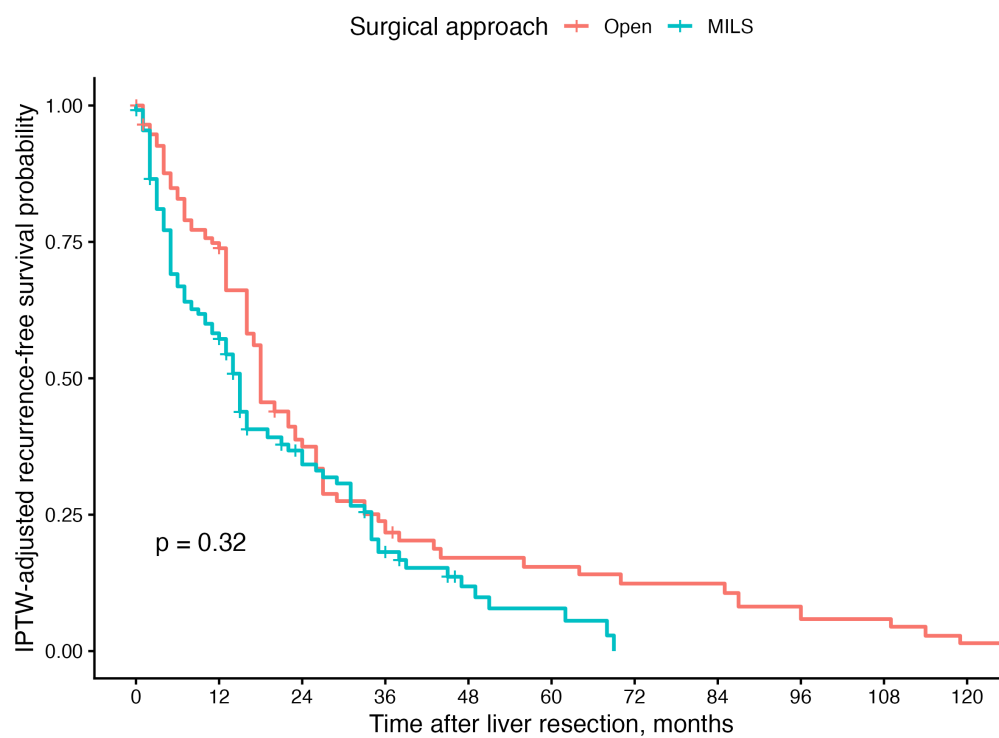


Figura 15 Curva di Kaplan–Meier della RFS dopo aggiustamento mediante Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) nei pazienti sottoposti a resezione epatica curativa per HCC secondo l'approccio chirurgico.

Characteristic	**HR**	**95% CI**	**p-value**
__approach__			
OPEN			
MILS	1.40	0.94, 2.09	0.10

Tabella 8. Analisi di Cox pesata mediante IPTW per la Recurrence-Free Survival (RFS).

3.3.8 Analisi di sottogruppo

Sono state eseguite analisi esplorative di sottogruppo in categorie di pazienti considerate clinicamente rilevanti. Nel sottogruppo di pazienti privi di invasione microvascolare, la chirurgia mininvasiva mostrava una tendenza verso una migliore sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia open, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ($p = 0,062$) (Figura 16).

Analogamente, nei pazienti rientranti nei criteri di Milano all'esame anatomopatologico non sono emerse differenze significative di sopravvivenza globale tra i due approcci chirurgici ($p = 0,5$) (Figura 17).

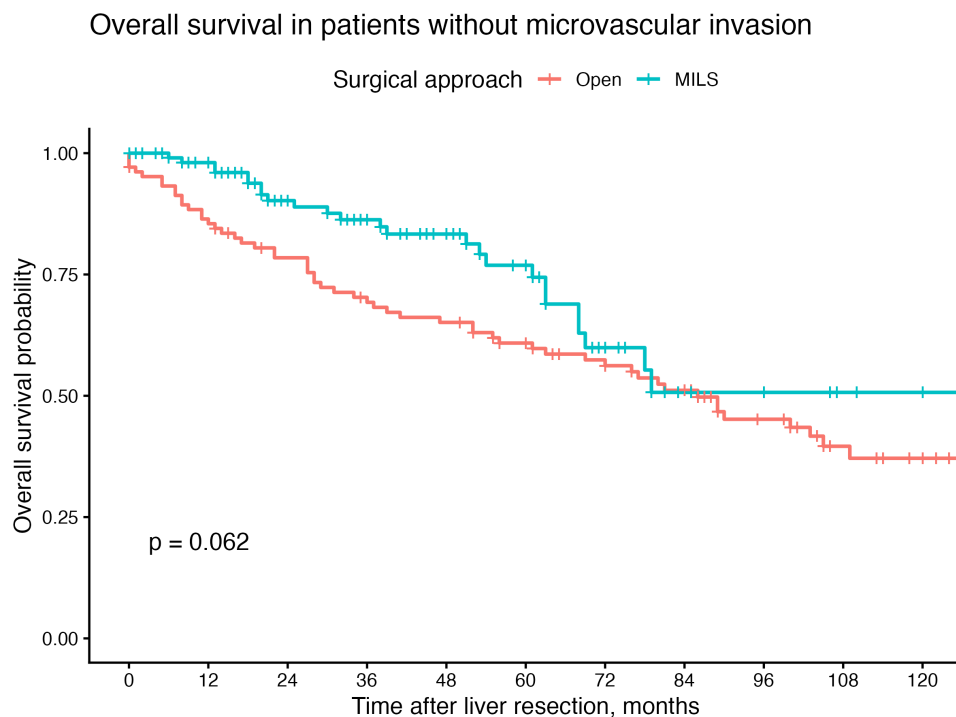


Figura 16 . Curva di Kaplan–Meier della OS nei pazienti privi di invasione microvascolare (MVI) sottoposti a resezione epatica curativa per HCC secondo l'approccio chirurgico

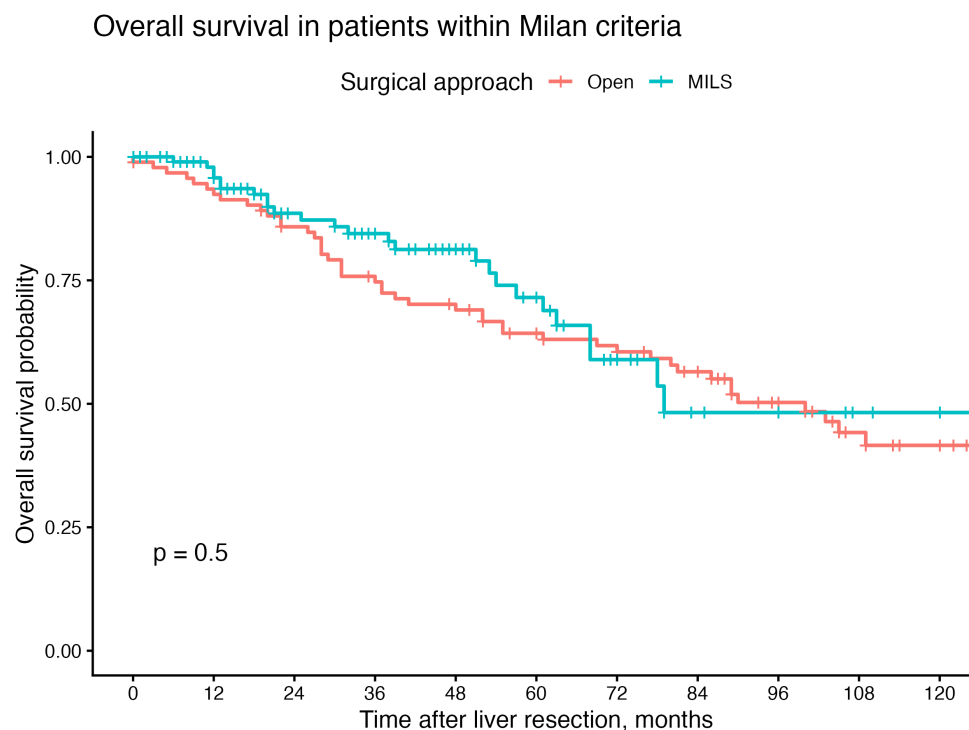


Figura 17 . Curva di Kaplan–Meier della OS nei pazienti con HCC rientranti nei criteri di Milano sottoposti a resezione epatica curativa secondo l'approccio chirurgico.

3.4 Discussione

Nel presente studio, la chirurgia mininvasiva si è associata a migliori outcome perioperatori rispetto alla chirurgia open, con una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie, delle complicanze maggiori, dell'ascite postoperatoria e della durata della degenza ospedaliera. Inoltre, i pazienti sottoposti a MILS hanno mostrato una migliore sopravvivenza globale nelle analisi non aggiustate e nel modello multivariato. Tuttavia, tale associazione si è attenuata dopo bilanciamento mediante IPTW, suggerendo che parte del vantaggio osservato possa essere attribuita alle differenti caratteristiche cliniche e tumorali dei pazienti candidati ai due approcci chirurgici. Al contrario, non sono emerse differenze significative nella sopravvivenza libera da recidiva, mentre i principali determinanti della prognosi oncologica sono risultati la multinodularità, l'invasione microvascolare e la presenza di noduli satelliti.

L'impatto della chirurgia mininvasiva sugli outcome oncologici a lungo termine rappresenta tuttora uno dei temi più dibattuti nella chirurgia dell'HCC(99). Sebbene i vantaggi perioperatori della MILS siano ormai consolidati, il suo effetto sulla sopravvivenza continua a essere oggetto di discussione, soprattutto a causa della natura retrospettiva della maggior parte degli studi disponibili e del frequente bias di selezione a favore dei pazienti candidati all'approccio mininvasivo (89,93,100). Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, l'analisi univariata ha evidenziato un'associazione significativa tra approccio mininvasivo e riduzione del rischio di morte rispetto alla chirurgia open. Tuttavia, tale risultato deve essere interpretato alla luce delle differenze basali osservate tra i due gruppi. Nella presente coorte, i pazienti sottoposti a chirurgia open presentavano più frequentemente livelli elevati di AFP, tumori di maggiori dimensioni, una più elevata prevalenza di malattia multifocale e una quota inferiore di pazienti rientranti nei criteri di Milano, configurando complessivamente una popolazione caratterizzata da un burden tumorale più elevato. L'associazione favorevole osservata nell'analisi univariata si è mantenuta significativa anche dopo aggiustamento multivariato. Tuttavia, l'analisi IPTW ha mostrato un'attenuazione dell'effetto, con mantenimento di una riduzione del rischio di morte di entità simile ma perdendo della significatività statistica. Questo risultato suggerisce che una quota rilevante del vantaggio osservato nelle analisi non aggiustate possa essere attribuita alle differenti caratteristiche prognostiche dei pazienti candidati ai due approcci chirurgici. Allo stesso tempo, il mantenimento di una dimensione dell'effetto favorevole anche dopo il bilanciamento delle covariate non supporta l'ipotesi di un impatto negativo della MILS sulla sopravvivenza a lungo termine.

I risultati del presente studio sono coerenti con le principali evidenze disponibili in letteratura. Takahara et al., in uno studio multicentrico giapponese condotto su 31 centri, non hanno evidenziato differenze significative nella sopravvivenza globale tra chirurgia mininvasiva e chirurgia open dopo propensity score matching(101). Analogamente, Zhu et al. hanno riportato outcome oncologici sovrapponibili nei pazienti con HCC in stadio precoce trattati mediante approccio robotico, laparoscopico o open (93). Più recentemente, Cassese et al., utilizzando dati multicentrici italiani relativi a pazienti con HCC BCLC B-C, hanno

confermato come la MILS consenta di migliorare alcuni outcome perioperatori senza compromettere la sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia open (102). Nel loro insieme, queste evidenze suggeriscono che il principale vantaggio della chirurgia mininvasiva non risieda in un effetto oncologico diretto sulla malattia, quanto piuttosto nella possibilità di ottenere risultati oncologici sovrapponibili alla chirurgia open riducendo al contempo l'impatto chirurgico e la morbidità postoperatoria.

Per quanto riguarda gli outcome a breve termine, i risultati del presente studio confermano i vantaggi perioperatori della chirurgia mininvasiva già ampiamente documentati in letteratura. I pazienti sottoposti a MILS hanno infatti presentato una riduzione significativa delle complicanze postoperatorie complessive, delle complicanze maggiori, dell'ascite postoperatoria e della durata della degenza ospedaliera rispetto ai pazienti trattati mediante chirurgia open. Tali risultati risultano coerenti con quanto riportato da numerose esperienze internazionali e multicentriche. In particolare, Sposito et al. hanno evidenziato una significativa riduzione della morbidità postoperatoria e della durata della degenza nei pazienti sottoposti a resezione laparoscopica per HCC, senza alcuna compromissione della radicalità oncologica o degli outcome a lungo termine(89). Analogamente, ulteriori studi hanno confermato come la MILS sia associata a un recupero postoperatorio più rapido e a una minore incidenza di complicanze, soprattutto nei pazienti affetti da cirrosi (99,103,104).

La spiegazione di questi risultati è probabilmente multifattoriale. La minore invasività dell'approccio chirurgico, la ridotta mobilizzazione del fegato e la preservazione di una quota maggiore di circoli collaterali addominali determinano un minor impatto fisiologico dell'intervento, aspetto particolarmente rilevante nei pazienti con epatopatia cronica(99). Inoltre, lo pneumoperitoneo può contribuire al controllo del sanguinamento intraoperatorio e la minore risposta infiammatoria sistemica favorisce un recupero funzionale più rapido(99). Nel complesso, i dati del presente studio confermano che la MILS consente di ottenere un beneficio perioperatorio concreto senza compromettere l'efficacia oncologica del trattamento.

Diversamente da quanto osservato per la sopravvivenza globale, nel presente studio non sono emerse differenze significative nella sopravvivenza libera da recidiva tra pazienti sottoposti a chirurgia mininvasiva e chirurgia open. Tale risultato è stato confermato in

maniera coerente dall'analisi univariata, dalle curve di Kaplan-Meier, dall'analisi multivariata e dall'analisi IPTW. Questi dati suggeriscono che la via di accesso chirurgica non rappresenti un determinante indipendente del rischio di recidiva dopo resezione curativa per HCC. Al contrario, il rischio di ripresa di malattia sembra essere prevalentemente guidato dalle caratteristiche biologiche del tumore piuttosto che dalla tecnica chirurgica utilizzata. I risultati ottenuti risultano coerenti con quanto riportato dalla letteratura. Takahara et al., Zhu et al. e Cassese et al. non hanno osservato differenze significative negli outcome oncologici a lungo termine tra chirurgia mininvasiva e chirurgia open dopo adeguato aggiustamento statistico (93,101,102). Nel loro insieme, queste evidenze supportano il concetto che la MILS consenta di ottenere una radicalità oncologica comparabile alla chirurgia tradizionale, senza influenzare il rischio di recidiva della malattia.

Nella presente casistica, inoltre, non sono state osservate differenze significative nei tassi di resezione R0, nell'incidenza di invasione microvascolare o nella proporzione di resezioni anatomiche, suggerendo che i principi oncologici fondamentali siano stati rispettati indipendentemente dall'approccio chirurgico adottato. Questa osservazione è coerente con quanto riportato dal registro multicentrico nazionale IGoMILS, nel quale sono stati documentati elevati tassi di radicalità oncologica e outcome a lungo termine sovrapponibili alla chirurgia open (57). Inoltre, i continui progressi tecnologici della chirurgia mininvasiva, tra cui l'ingrandimento del campo operatorio, la visione tridimensionale e la crescente precisione degli strumenti chirurgici, consentono oggi di affrontare con maggiore accuratezza anche procedure complesse, garantendo il rispetto dei principi oncologici della resezione epatica (57). In questo contesto appare quindi plausibile che il rischio di recidiva sia determinato prevalentemente da fattori legati alla biologia del tumore piuttosto che dalla via di accesso chirurgica. È infatti noto che le recidive precoci riflettano più frequentemente la presenza di malattia microscopicamente diffusa nel parenchima epatico già al momento della resezione, mentre le recidive tardive risultano maggiormente correlate ai processi di carcinogenesi de novo associati all'epatopatia cronica di base (79). Pertanto, in presenza di una radicalità oncologica comparabile, la tecnica chirurgica sembra avere un ruolo limitato nel determinare il rischio di ricorrenza della malattia.

L'analisi multivariata ha identificato la multinodularità, l'invasione microvascolare e la presenza di noduli satelliti come i principali determinanti della recidiva dopo resezione curativa per HCC. Tutti questi fattori rappresentano espressioni differenti di una maggiore aggressività biologica della malattia e di una più spiccata capacità di diffusione intraepatica del tumore. Tra questi, l'invasione microvascolare costituisce probabilmente il meccanismo biologico centrale, favorendo la disseminazione intraepatica di cellule neoplastiche già presenti al momento della resezione e contribuendo allo sviluppo di recidive anche dopo interventi radicali. Analogamente, la presenza di noduli satelliti rappresenta la manifestazione macroscopicamente evidente della diffusione intraepatica della malattia, mentre la multinodularità può essere considerata l'espressione clinica più avanzata dell'estensione tumorale intraepatica. Nel loro insieme, questi risultati confermano che la prognosi oncologica dopo resezione epatica per HCC è principalmente determinata dalle caratteristiche biologiche della neoplasia piuttosto che dall'approccio chirurgico adottato.

L'analisi multivariata ha identificato età avanzata, multinodularità e invasione microvascolare come principali determinanti della sopravvivenza globale, mentre la presenza di tre o più noduli, l'invasione microvascolare e i noduli satelliti sono risultati associati a un aumentato rischio di recidiva. Tali risultati sono coerenti con quanto riportato in letteratura e confermano come la prognosi dopo resezione epatica per HCC sia principalmente influenzata dall'aggressività biologica della neoplasia e dalla sua estensione intraepatica(77,105). In particolare, l'invasione microvascolare rappresenta uno dei più consolidati marcatori di comportamento biologico aggressivo, mentre multinodularità e satellitosi possono essere considerate differenti manifestazioni della capacità di diffusione intraepatica della malattia. Nel loro insieme, questi risultati rafforzano il concetto che gli outcome oncologici a lungo termine siano determinati prevalentemente dalle caratteristiche del tumore piuttosto che dalla via di accesso chirurgica. Inoltre, nel presente studio le resezioni minori sono risultate associate a una migliore sopravvivenza globale. Tale osservazione potrebbe riflettere sia una maggiore preservazione del parenchima epatico funzionante, particolarmente rilevante nei pazienti con epatopatia cronica, sia una selezione di pazienti caratterizzati da una minore estensione della malattia. Questo dato appare in linea con il crescente interesse verso strategie

di parenchymal-sparing surgery, finalizzate a preservare la funzione epatica senza compromettere la radicalità oncologica (106,107).

Nel presente studio è stata inoltre condotta un'analisi esplorativa di sottogruppo nei pazienti privi di invasione microvascolare e nei pazienti rientranti nei criteri di Milano. Sebbene non siano emerse differenze statisticamente significative tra chirurgia open e mininvasiva, nei pazienti senza MVI è stata osservata una tendenza verso una migliore sopravvivenza globale nel gruppo MILS ($p=0,062$). Pur non consentendo conclusioni definitive, questo dato suggerisce che l'eventuale beneficio della chirurgia mininvasiva potrebbe essere maggiormente evidente nei pazienti caratterizzati da una biologia tumorale più favorevole. Tali risultati devono tuttavia essere considerati esclusivamente esplorativi e richiedono conferma in studi dedicati.

Il presente studio presenta alcuni elementi di interesse che meritano di essere sottolineati. In primo luogo, l'analisi è stata condotta su una coorte consecutiva di pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC in un centro ad alto volume con consolidata esperienza sia nella chirurgia open che nella chirurgia mininvasiva. Inoltre, l'inclusione esclusiva di pazienti trattati a partire dall'introduzione della MILS presso il nostro Centro ha consentito di confrontare i due approcci all'interno dello stesso periodo storico, riducendo il potenziale impatto dell'evoluzione delle tecniche chirurgiche, della gestione perioperatoria e delle strategie di follow-up. Un ulteriore punto di forza è rappresentato dalla disponibilità di un follow-up oncologico a lungo termine e dalla presenza di informazioni anatomopatologiche dettagliate, che hanno consentito di valutare simultaneamente l'impatto dell'approccio chirurgico e dei principali fattori biologici associati alla prognosi. Infine, l'utilizzo combinato di analisi multivariata e IPTW ha permesso di ridurre, per quanto possibile, l'effetto dei principali fattori confondenti e di fornire una valutazione più robusta dell'associazione tra approccio chirurgico e outcome oncologici.

Lo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, si tratta di un'analisi retrospettiva monocentrica e pertanto soggetta ai bias tipici di questi studi. Inoltre, la scelta dell'approccio chirurgico non è stata randomizzata ma affidata alla valutazione clinica del team multidisciplinare, con il rischio di una selezione dei pazienti candidati alla chirurgia mininvasiva. Sebbene siano stati applicati modelli multivariati e analisi IPTW, non è

possibile escludere completamente la presenza di fattori confondenti residui. La coorte comprende inoltre pazienti trattati nell'arco di oltre dieci anni, periodo durante il quale si sono verificati cambiamenti nelle tecniche chirurgiche, nelle tecnologie disponibili e nella gestione perioperatoria. Infine, le analisi di sottogruppo devono essere considerate esplorative e interpretate con cautela a causa della limitata numerosità campionaria.

3.5 Conclusioni

Nel presente studio la chirurgia mininvasiva si è associata a migliori outcome perioperatori rispetto alla chirurgia open, con una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie e della durata della degenza ospedaliera. Sebbene i pazienti trattati mediante MILS abbiano mostrato una migliore sopravvivenza globale nelle analisi non aggiustate, tale vantaggio si è attenuato dopo bilanciamento statistico mediante IPTW. Al contrario, non sono emerse differenze significative nella sopravvivenza libera da recidiva tra i due approcci chirurgici. I principali determinanti della prognosi oncologica sono risultati l'invasione microvascolare, la multinodularità e la presenza di noduli satelliti, confermando come la biologia tumorale rappresenti il principale driver degli outcome a lungo termine dopo resezione epatica per HCC. Nel complesso, i risultati del presente studio supportano l'impiego della chirurgia mininvasiva come approccio oncologicamente sicuro ed efficace nei pazienti selezionati candidati a resezione epatica per epatocarcinoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Global cancer Observatory, factsheet, LIVER CANCER.
2. Cancer Today [Internet]. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su:
<https://gco.iarc.who.int/today/>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today - Italy Fact Sheet [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [citato 28 maggio 2026]. (GLOBOCAN 2022). Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. Estimated number of prevalent cases (5-year), Both sexes, in 2022 Liver and intrahepatic bile ducts [Internet]. [citato 10 giugno 2026]. Disponibile su:
<https://gco.iarc.who.int/today/>
5. SEER*Explorer Application [Internet]. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su:
https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=35&data_type=4&graph_type=2&compareBy=relative_survival_interval&chk_relative_survival_interval_5=5&sex=1&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on#resultsRegion0
6. Yilma M, Houhong Xu R, Saxena V, Muzzin M, Tucker LY, Lee J, et al. Survival Outcomes Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Large Integrated US Health System. *JAMA Netw Open*. 24 settembre 2024;7(9):e2435066. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.35066
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. marzo 2018;391(10125):1023–75. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
8. Registro tumori Italia. AIOM; 2024.
9. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PKH, et al. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. aprile 2023;164(5):766–82. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.033
10. Wang J, Qiu K, Zhou S, Gan Y, Jiang K, Wang D, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: an umbrella review of systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. dicembre 2025;57(1):2455539. doi:10.1080/07853890.2025.2455539 PubMed PMID: 39834076; PubMed Central PMCID: PMC11753015.

11. Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* luglio 2012;44(7):765–9. doi:10.1038/ng.2295
12. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol.* 28 marzo 2018;6(2):1–6. doi:10.14218/JCTH.2017.00067
13. Stroffolini T, Stroffolini G. A Historical Overview on the Role of Hepatitis B and C Viruses as Aetiological Factors for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* 20 aprile 2023;15(8):2388. doi:10.3390/cancers15082388
14. Shiu TY, Shih YL, Feng AC, Lin HH, Huang SM, Huang TY, et al. HCV core inhibits hepatocellular carcinoma cell replicative senescence through downregulating microRNA-138 expression. *J Mol Med.* giugno 2017;95(6):629–39. doi:10.1007/s00109-017-1518-4
15. Yang C, Lu Y, Xia H, Liu H, Pan D, Yang X, et al. Excess Body Weight and the Risk of Liver Cancer: Systematic Review and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutr Cancer.* 2 ottobre 2020;72(7):1085–97. doi:10.1080/01635581.2019.1664602
16. Tilg H, Moschen AR. Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology.* novembre 2010;52(5):1836–46. doi:10.1002/hep.24001
17. Guo WP, Zhang HY, Liu LX. Risk factors of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* dicembre 2023;27(24):11890–903. doi:10.26355/eurrev_202312_34788
18. Li Q, Xu H, Sui C, Zhang H. Impact of metformin use on risk and mortality of hepatocellular carcinoma in diabetes mellitus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* febbraio 2022;46(2):101781. doi:10.1016/j.clinre.2021.101781
19. Shabil M, Khatib MN, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, Ashraf A, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma with Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist treatment in patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 18 novembre 2024;24(1):246. doi:10.1186/s12902-024-01775-2
20. Ma S, Qu G, Sun C, Liu H, Jiang Y, Li N, et al. Does aspirin reduce the incidence, recurrence, and mortality of hepatocellular carcinoma? A GRADE-assessed systematic review and dose–response meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* gennaio 2023;79(1):39–61. doi:10.1007/s00228-022-03414-y
21. Hashemi Rafsanjani SMR, Rahimi R, Heidari-Soureshjani S, Darvishi M, Adeli OA, Abbaszadeh S. Statin Use and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Comprehensive

- Meta-Analysis and Systematic Review. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* luglio 2025;20(3):500–12. doi:10.2174/0115748928282686231221070441
22. Song HJ, Jeon N, Squires P. The association between acid-suppressive agent use and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* ottobre 2020;76(10):1437–56. doi:10.1007/s00228-020-02927-8
 23. Van Ginkel WG, Pennings JP, Van Spronsen FJ. Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. In: Tanguay RM, curatore. *Hereditary Tyrosinemia* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citato 28 maggio 2026]. p. 101–9. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponibile su: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55780-9_9 doi:10.1007/978-3-319-55780-9_9
 24. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Genet Metab.* novembre 2019;128(3):271–81. doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.004
 25. Narayanan P, Mistry PK. Update on Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Liver Disease. *Clin Liver Dis.* giugno 2020;15(6):228–35. doi:10.1002/cld.896
 26. Yasugi K, Kono Y, Tsutsumi K, Horiguchi S, Sakaguchi C, Ozato T, et al. Nationwide comprehensive genomic profiling defines the genomic landscape of hepatocellular carcinoma across etiologies. *Sci Rep.* 2 dicembre 2025;16(1):1101. doi:10.1038/s41598-025-30599-w
 27. Flores JE, Thompson AJ, Ryan M, Howell J. The Global Impact of Hepatitis B Vaccination on Hepatocellular Carcinoma. *Vaccines.* 17 maggio 2022;10(5):793. doi:10.3390/vaccines10050793
 28. Sangro B, Argemi J, Ronot M, Paradis V, Meyer T, Mazzaferro V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* febbraio 2025;82(2):315–74. doi:10.1016/j.jhep.2024.08.028
 29. Lee Y, Fujiwara N, Yang JD, Hoshida Y. Risk stratification and early detection biomarkers for precision HCC screening. *Hepatology.* luglio 2023;78(1):319–62. doi:10.1002/hep.32779
 30. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* luglio 2022;77(1):128–39. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.023
 31. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* dicembre 2018;289(3):816–30. doi:10.1148/radiol.2018181494

32. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging–based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*. gennaio 2018;286(1):29–48. doi:10.1148/radiol.2017170554
33. Wilson SR, Lyshchik A, Piscaglia F, Cosgrove D, Jang HJ, Sirlin C, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. *Abdom Radiol*. gennaio 2018;43(1):127–42. doi:10.1007/s00261-017-1250-0
34. Tommaso LD, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 28 ottobre 2019;25(40):6041–52. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6041
35. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 14 gennaio 2022;28(2):216–29. doi:10.3748/wjg.v28.i2.216
36. Chan YT, Zhang C, Wu J, Lu P, Xu L, Yuan H, et al. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*. 6 settembre 2024;23(1):189. doi:10.1186/s12943-024-02101-z
37. Baiocchi A, Grillo LR, Ettorre GM. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. In: Ettorre GM, curatore. *Hepatocellular Carcinoma* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [citato 28 maggio 2026]. p. 45–52. (Updates in Surgery). Disponibile su: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-09371-5_6 doi:10.1007/978-3-031-09371-5_6
38. Park S, Choi S, Cho YA, Sinn DH, Kim JM, Park CK, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Hepatocellular Carcinoma in 1,008 Patients with Curative Resection. *Cancer Res Treat*. 28 aprile 2020. doi:10.4143/crt.2020.208
39. Mocan L, Rusu I, Melincovici C, Boşca B, Mocan T, Crăciun R, et al. The Role of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis between Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis, as Well as Its Prognostic Value. *Diagnostics*. 25 aprile 2023;13(9):1542. doi:10.3390/diagnostics13091542
40. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol*. novembre 2018;37(6):481–91. doi:10.1007/s12664-018-0915-0
41. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 28 maggio 2026].

Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/> PubMed PMID: 31194448.

42. ECOG Performance Status Scale. ECOG-ACRIN Cancer Research Group [Internet]. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
43. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* marzo 2022;76(3):681–93. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
44. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *J Hepatol.* marzo 2026;84(3):631–54. doi:10.1016/j.jhep.2025.10.020
45. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Arch.* aprile 2018;472(4):519–31. doi:10.1007/s00428-017-2276-y
46. Chemello L, Shukla PK, Dallio M. Editorial: Prognostic factors in hepatocellular carcinoma. *Front Med.* 28 novembre 2023;10:1331207. doi:10.3389/fmed.2023.1331207
47. Vitale A, Trevisani F, Farinati F, Cillo U. Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Precision Medicine Era: From Treatment Stage Migration to Therapeutic Hierarchy. *Hepatology.* dicembre 2020;72(6):2206–18. doi:10.1002/hep.31187
48. Vitale A, Cabibbo G, Rimassa L, Iavarone M, Colli A, Crocetti L, et al. THE CONCEPT OF “CONVERSE THERAPEUTIC HIERARCHY” FOR PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Liver Cancer.* 10 maggio 2025;1–23. doi:10.1159/000546360
49. Cillo U, Gringeri E, D’Amico FE, Lanari J, Furlanetto A, Vitale A. Hepatocellular carcinoma: Revising the surgical approach in light of the concept of multiparametric therapeutic hierarchy. *Dig Liver Dis.* aprile 2025;57(4):809–18. doi:10.1016/j.dld.2024.12.003
50. Lee JS, Choi HW, Kim JS, Lee TY, Yoon YC. Update on Resection Strategies for Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *Cancers.* 6 dicembre 2024;16(23):4093. doi:10.3390/cancers16234093
51. Torres OJM, Vasques RR, Silva THS, Castelo-Branco MEL, Torres CCS. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma larger than 10 centimeters. *Int J Surg Case Rep.* gennaio 2016;26(C):113–7. doi:10.1016/j.ijscr.2016.07.039

52. Zeindler J, Hess GF, Von Heesen M, Aegerter N, Reber C, Schmitt AM, et al. Anatomic versus non-anatomic liver resection for hepatocellular carcinoma—A European multicentre cohort study in cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Cancer Med.* marzo 2024;13(5):e6981. doi:10.1002/cam4.6981
53. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* maggio 2011;149(5):713–24. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001
54. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* luglio 2018;268(1):11–8. doi:10.1097/SLA.0000000000002524
55. Li H, Meng L, Yu S, Zheng H, Yu L, Wang H, et al. Efficacy and safety of robotic versus laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Hepatol Int.* agosto 2024;18(4):1271–85. doi:10.1007/s12072-024-10658-6
56. Troisi RI, Berardi G, Morise Z, Cipriani F, Ariizumi S, Sposito C, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child–Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *Br J Surg.* 12 marzo 2021;108(2):196–204. doi:10.1093/bjs/znaa041
57. Giuliani F, Ratti F, Panettieri E, Mazzaferro V, Guglielmi A, Ettorre GM, et al. Short and long-term outcomes after minimally invasive liver resection for single small hepatocellular carcinoma: An analysis of 714 patients from the IGoMILS (Italian group of minimally invasive liver surgery) registry. *HPB.* giugno 2023;25(6):674–83. doi:10.1016/j.hpb.2023.02.007
58. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 14 marzo 1996;334(11):693–700. doi:10.1056/NEJM199603143341104
59. Agarwal PD, Lucey MR. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Ann Hepatol.* gennaio 2022;27(1):100654. doi:10.1016/j.aohep.2021.100654
60. Shimamura T, Goto R, Watanabe M, Kawamura N, Takada Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: How Should We Improve the Thresholds? *Cancers.* 14 gennaio 2022;14(2):419. doi:10.3390/cancers14020419
61. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a

- randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* luglio 2020;21(7):947–56. doi:10.1016/S1470-2045(20)30224-2
62. Chen J, Jin Z, Zhong B, Fan W, Zhang W, Luo B, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: The current status and future perspectives. *United Eur Gastroenterol J.* marzo 2024;12(2):226–39. doi:10.1002/ueg2.12554
 63. Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N, Osuga K, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci.* marzo 2013;118(1):16–22. doi:10.3109/03009734.2012.729104
 64. Kung JWC, Ng KKC. Role of locoregional therapies in the management of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 2022;8:17. doi:10.20517/2394-5079.2021.138
 65. Tovoli F, Renzulli M, Granito A, Golfieri R, Bolondi L. Radiologic criteria of response to systemic treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncol.* ottobre 2017;4(4):129–37. doi:10.2217/hep-2017-0018
 66. Himmelsbach V, Jeschke M, Lange CM, Scheiner B, Pinter M, Sinner F, et al. Systemic Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation: A Multicenter Trial. *Cancers.* 3 luglio 2024;16(13):2442. doi:10.3390/cancers16132442
 67. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 14 maggio 2020;382(20):1894–905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
 68. Lee KF, Chong CCN, Fong AKW, Fung AKY, Lok HT, Cheung YS, et al. Pattern of disease recurrence and its implications for postoperative surveillance after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma: experience from a single center. *HepatoBiliary Surg Nutr.* settembre 2018;7(5):320–30. doi:10.21037/hbsn.2018.03.17
 69. Cox DRA, Chung W, Grace J, Wong D, Kutaiba N, Ranatunga D, et al. Evaluating treatment response following locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: A review of the available serological and radiological tools for assessment. *JGH Open.* aprile 2023;7(4):249–60. doi:10.1002/jgh3.12879
 70. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* maggio 2025;36(5):491–506. doi:10.1016/j.annonc.2025.02.006

71. Ahmed Mohammed HF, Roberts LR. Should AFP (or Any Biomarkers) Be Used for HCC Surveillance? *Curr Hepatol Rep.* giugno 2017;16(2):137–45. doi:10.1007/s11901-017-0349-7
72. Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 28 febbraio 2023;29(8):1243–60. doi:10.3748/wjg.v29.i8.1243
73. Papaconstantinou D, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Patterns, Detection, Staging and Treatment. *J Hepatocell Carcinoma.* settembre 2022;Volume 9:947–57. doi:10.2147/JHC.S342266
74. Jung SM, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Yi NJ, Lee KW, et al. Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg.* febbraio 2019;23(2):304–11. doi:10.1007/s11605-018-3927-2
75. Zhang S, Guo Z, Wu C, Wei J, Cui X, Xue H, et al. Retrospective analysis of risk factors for early recurrence after hepatocellular carcinoma resection. *Oncologie.* 10 dicembre 2025;27(6):981–9. doi:10.1515/oncologie-2025-0303
76. Fuster-Anglada C, Mauro E, Ferrer-Fàbrega J, Caballol B, Sanduzzi-Zamparelli M, Bruix J, et al. Histological predictors of aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection. *J Hepatol.* dicembre 2024;81(6):995–1004. doi:10.1016/j.jhep.2024.06.018
77. Meng F, Wang J, Zhu XD, Zhang M, Zhang X, Cheng D, et al. Risk Factors for Recurrence in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection or Ablation. *J Hepatocell Carcinoma.* novembre 2025;Volume 12:2501–11. doi:10.2147/JHC.S552316
78. Liu H, Hu FJ, Li H, Lan T, Wu H. Anatomical vs nonanatomical liver resection for solitary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* 15 novembre 2021;13(11):1833–46. doi:10.4251/wjgo.v13.i11.1833 PubMed PMID: 34853654; PubMed Central PMCID: PMC8603461.
79. Wei T, Zhang XF, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Silva S, et al. Early Versus Late Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection Based on Post-recurrence Survival: an International Multi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg.* gennaio 2021;25(1):125–33. doi:10.1007/s11605-020-04553-2
80. Shindoh J, Hasegawa K, Inoue Y, Ishizawa T, Nagata R, Aoki T, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma. *HPB.* gennaio 2013;15(1):31–9. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00552.x

81. Hong SK, Jin X, Suh S, Hong SY, Hong K, Han ES, et al. Different Risk Factors for Early and Late Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* gennaio 2022;46(1):197–206. doi:10.1007/s00268-021-06308-9
82. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* novembre 2009;51(5):890–7. doi:10.1016/j.jhep.2009.07.009
83. Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China. *JAMA Surg.* 1 marzo 2019;154(3):209. doi:10.1001/jamasurg.2018.4334
84. Elsayed MOK. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma: The current standards and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol.* 15 novembre 2025;17(11). doi:10.4251/wjgo.v17.i11.110735
85. Xing H, Sun LY, Yan WT, Quan B, Liang L, Li C, et al. Repeat hepatectomy for patients with early and late recurrence of hepatocellular carcinoma: A multicenter propensity score matching analysis. *Surgery.* aprile 2021;169(4):911–20. doi:10.1016/j.surg.2019.11.005
86. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [citato 28 maggio 2026]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Liver and intrahepatic bile ducts fact sheet. Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/today>
87. Singh SP, Madke T, Chand P. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* marzo 2025;15(2):102446. doi:10.1016/j.jceh.2024.102446
88. Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 28 febbraio 2025;31(Suppl):S228–54. doi:10.3350/cmh.2024.0824
89. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 12 maggio 2016;103(7):871–80. doi:10.1002/bjs.10137
90. Herrero A, Toubert C, Bedoya JU, Assenat E, Guiu B, Panaro F, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver surgery and thermal ablations: state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr.* febbraio 2024;13(1):71–88. doi:10.21037/hbsn-22-579

91. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Hoffmann K. Innovation for the Sake of Innovation? How Does Robotic Hepatectomy Compare to Laparoscopic or Open Resection for HCC—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 11 luglio 2022;14(14):3359. doi:10.3390/cancers14143359
92. Zhang H, Liu F, Wen N, Li B, Wei Y. Patterns, timing, and predictors of recurrence after laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: results from a high-volume HPB center. *Surg Endosc*. febbraio 2022;36(2):1215–23. doi:10.1007/s00464-021-08390-5
93. Zhu P, Liao W, Zhang WG, Chen L, Shu C, Zhang ZW, et al. A Prospective Study Using Propensity Score Matching to Compare Long-term Survival Outcomes After Robotic-assisted, Laparoscopic, or Open Liver Resection for Patients With BCLC Stage 0-A Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. gennaio 2023;277(1):e103–11. doi:10.1097/SLA.0000000000005380
94. Cherqui D. Laparoscopic liver resection: A new paradigm in the management of hepatocellular carcinoma? *J Hepatol*. settembre 2015;63(3):540–2. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.028
95. Koga Y, Beppu T, Kuramoto K, Kinoshita K, Yoshida Y, Imai K, et al. Comparison of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma using propensity score matching. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 20 giugno 2017;2:105–105. doi:10.21037/ales.2017.05.11
96. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 2000;2(3):333–9. doi:10.1016/S1365-182X(17)30755-4
97. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. agosto 2004;240(2):205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
98. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. maggio 2011;149(5):680–8. doi:10.1016/j.surg.2010.12.002
99. Vitale A, Angelico R, Sensi B, Lai Q, Kauffmann E, Scalera I, et al. What Is the Role of Minimally Invasive Liver Surgery in Treating Patients with Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis? *Cancers*. 28 febbraio 2024;16(5):966. doi:10.3390/cancers16050966
100. Tian F, Leng S, Chen J, Cao Y, Cao L, Wang X, et al. Long-term outcomes of laparoscopic liver resection versus open liver resection for hepatocellular carcinoma:

- A single-center 10-year experience. *Front Oncol.* 25 gennaio 2023;13:1112380. doi:10.3389/fonc.2023.1112380
101. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* ottobre 2015;22(10):721–7. doi:10.1002/jhbp.276
 102. Cassese G, C. Giglio M, Vitale A, Lauterio A, Serenari M, Cipriani F, et al. Minimally invasive versus open liver resection for nonmetastatic hepatocellular carcinoma staged BCLC – B and – C: an Italian multicentric analysis. *HPB.* maggio 2025;27(5):649–59. doi:10.1016/j.hpb.2025.01.009
 103. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P, Salloum C, Cherqui D, Laurent A, et al. Laparoscopic vs. Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma of Cirrhotic Liver: A Case–Control Study. *World J Surg.* novembre 2014;38(11):2919–26. doi:10.1007/s00268-014-2659-z
 104. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol.* settembre 2015;63(3):643–50. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.005
 105. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* maggio 2019;26(5):1474–93. doi:10.1245/s10434-019-07227-9
 106. Tian F, Cao L, Cao Y, Wang X, Zhao Y, Leng S, et al. Impact of major versus minor hepatectomy on long-term outcomes for solitary hepatocellular carcinoma. *Int J Surg.* maggio 2026;112(5):12002–9. doi:10.1097/JS9.0000000000004991
 107. Donadon M, Terrone A, Procopio F, Cimino M, Palmisano A, Viganò L, et al. Is R1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. *Surgery.* maggio 2019;165(5):897–904. doi:10.1016/j.surg.2018.12.002