UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Effetto della transizione eziologica sulla chirurgia resettiva dell'epatocarcinoma.

Effect of the etiological transition on resective surgery for hepatocellular carcinoma.

Relatore: Chiar.mo

Prof. Marco Vivarelli

Tesi di laurea di:

Riccardo Alberto Borghi

Correlatori:

Prof. Federico Mocchegiani
Prof. Andrea Benedetti Cacciaguerra

A.A. 2025/2026

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE 1

1.1 Epidemiologia dell'epatocarcinoma 1

1.1.1 Incidenza e mortalità 1
1.1.2 Impatto clinico globale 1

1.2 Fattori di rischio e patogenesi 2

1.2.1 Il ruolo delle infezioni 3
1.2.2 Fattori di rischio non infettivi 4
1.2.3 Il ruolo della genetica 5
1.2.4 Prevenzione primaria e sorveglianza 8

1.3 Diagnosi di epatocarcinoma 11

1.3.1 Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica con mezzo di contrasto. 11
1.3.2 Ruolo dell'ecografia e delle indagini contrastografiche 15
1.3.3 Ruolo della biopsia epatica nella diagnosi di epatocarcinoma 18
1.3.4 Ruolo dei biomarcatori 19

1.4 Caratteristiche anatomopatologiche dell'epatocarcinoma 20

1.5 Stadiazione della malattia 23

1.6 Principali fattori prognostici: ruolo delle caratteristiche tumorali, epatiche e cliniche. 27

1.7 Strategie terapeutiche dell'epatocarcinoma 29

1.7.1 Resezione epatica 31
1.7.2 Trapianto di fegato 36
1.7.3 Trattamenti locoregionali 38
1.7.4 Terapie sistemiche 41

CAPITOLO 2. EPATOPATIA DISMETABOLICA 44

2.1 Epidemiologia 44

2.1.1. Evoluzione della nomenclatura: dalla NAFLD alla MASLD 44
2.1.2 Fattori di rischio ed epidemiologia 45

2.2 Patogenesi e progressione della MASLD: dalla steatosi alla fibrosi avanzata 46

2.2.1 Meccanismi patogenetici del danno epatico dismetabolico 46
2.2.2 Dalla steatosi alla steatoepatite: infiammazione e danno epatocellulare 46
2.2.3 Fibrogenesi e progressione verso la cirrosi 47

2.3 Sviluppo dell'epatocarcinoma associato a epatopatia dismetabolica 47

2.3.1 Transizione eziologica e caratteristiche dell'epatocarcinoma associato all'epatopatia dismetabolica 47
2.3.2 Meccanismi di epatocarcinogenesi nell'epatopatia dismetabolica 51

2.4 Implicazioni dell'eziologia dismetabolica sulla gestione chirurgica dell'epatocarcinoma 52

2.4.1 Evoluzione del profilo del paziente candidato a resezione epatica 52
2.4.2 Selezione del paziente e valutazione del rischio chirurgico nell'epatocarcinoma dismetabolico 54
2.4.3 Outcome della resezione epatica nell'epatocarcinoma dismetabolico: ruolo della chirurgia mininvasiva 56

CAPITOLO 3. STUDIO CLINICO 60

3.1 Materiali e Metodi 60

3.1.1 Disegno dello studio e popolazione 60
3.1.2 Definizione dell'eziologia dell'epatopatia 61
3.1.3 Raccolta dati e variabili studiate 62
3.1.4 Outcome dello studio 63
3.1.5 Analisi Statistica 64

3.2 Risultati dello studio 66

3.2.1 Evoluzione temporale della distribuzione eziologica 66
3.2.2 Caratteristiche cliniche e tumorali della popolazione 67
3.2.3 Trattamento chirurgico ed esiti post-operatori 69
3.2.4 Sopravvivenza globale e libera da recidiva 70
3.2.5 Associazione tra eziologia, AFP e dimensioni tumorali 72
3.2.6 Analisi di sensibilità mediante propensity score matching 73

3.3 Discussione 75

3.4 Conclusioni 82

Bibliografia

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia dell'epatocarcinoma

1.1.1 Incidenza e mortalità

Il carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma (HCC) rappresenta una delle neoplasie più diffuse 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 riscontra 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. 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% 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, 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 superiori per pazienti con epatocarcinoma localizzato, rispetto a forme più avanzate. I principali fattori prognostici che influenzano la sopravvivenza dei pazienti affetti sono: 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 e nei pazienti con malattia in stadio iniziale e trattati con approcci potenzialmente curativi, evidenziando il ruolo cruciale della 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 ed esposti a fattori eziologici cronici, soprattutto nei casi in cui il danno epatico persistente esita in un quadro 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 Stato Uniti si ha un incremento delle cause dismetaboliche e legate ad uno scorretto stile di vita, rappresentate soprattutto dalla sindrome metabolica e dall'abuso alcolico. Inoltre, vi sono anche condizioni genetiche che determinano un rischio maggiore di HCC, la cui diagnosi è riscontrata più frequentemente in determinate aree geografiche quali il Nord America e l'Europa (9).

1.2.1 Il ruolo delle infezioni

Attraverso una recente review, condotta raccogliendo materiale e dati da fonti quali 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 di evidenza, 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 HBaAg- 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 fisiopatologici alla base della carcinogenesi sono relativi all'instaurarsi di cicli di danno e rigenerazione del parenchima epatico. L'HBV è caratterizzato da un'elevata variabilità genetica, dovuta principalmente all'azione della trascrittasi inversa virale, priva di un'efficacie attività di proofreading. Tale caratteristica favorisce la formazione di numerose varianti virali e contribuisce alla persistenza e alla cronicizzazione dell'infezione e dell'infiammazione ad essa correlata. Inoltre, il virus, grazie a tale variabilità, è in grado di attuare un'evasione immunitaria, diminuendo la capacità di risposta da parte dei linfociti T citotossici nei confronti delle cellule infette. 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 carcinogenesi 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, mediante un meccanismo di rimodernamento epigenetico del DNA e tramite l'induzione dell'alterata espressione di oncogeni ed oncosoppressori (14). Sono presenti prove suggestive ma meno solide anche per le infezioni da trematodi epatici, fautori di danni epiteliali ed infiammazione.

1.2.2 Fattori di rischio non infettivi

Nonostante la centralità dai 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 sproporzionato della quota di tessuto adiposo,

comportano nel tempo l'instaurarsi di uno stato 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 diabete, il quale, tramite meccanismi di stress ossidativo, danni al DNA ed accumulo di mutazioni, oltre all'infiammazione con conseguente danno cellulare, conduce a fibrosi ed infine cirrosi epatica. Si ricordi, inoltre, come il progressivo danno epatico possa essere promosso dall'abuso alcolico prolungato. Sul versante farmacologico, l'uso di metformina (18), di antagonisti del recettore del glucagone-like peptide 1 (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 e forme con alla base una ereditarietà 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 quadro di elevato sovraccarico marziale, mentre è più lieve 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 prossimo al 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 fattori 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 di conseguenza tendono ad aggregarsi all'interno degli epatociti e provocano danno cellulare ed infiammazione associata. In base al grado di deficit si ha un diverso rischio di malattie epatiche, che è maggiore nei soggetti omozigoti (25).

Attraverso studi clinici ed analisi genetico-molecolari stati anche individuati 32 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 24 loci associati all'HCC. La maggior parte deriva da meccanismi alla base di ciclo cellulare, apoptosi, proliferazione cellulare, infiammazione, metabolismo lipidico ed 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 ai processi di secrezione delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e del metabolismo lipidico, e per la proteina adiponutrina. Tali polimorfismi si manifestano a livello molecolare con una perdita di funzione delle

corrispondenti proteine che si associa all'accumulo di grasso intraepatico, determinando un aumento dello stato infiammatorio e del conseguente rischio di HCC(9). Sono stati condotti numerosi studi relativi alla ricerca di geni predisponenti lo sviluppo della neoplasia maligna. 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 contemporaneamente 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, applicato in numerosi studi di interesse clinico. 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 alle 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 messi in relazione con le 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 presenta di almeno un'alterazione a carico del gene HRR) ed il TMB. Un ruolo centrale è svolto dal gene TERT (telomerasi 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. Inoltre non si è osservata alcuna connessione tra 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 globale. 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 dell'80% dei casi di HCC insorge 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, ha determinato un progressivo cambiamento eziologico, con una netta riduzione delle cause infettive a fronte di un incremento delle cause dismetaboliche (27). D'altro canto, invece, nei soggetti con infezione da HBV, un ruolo centrale nel ridurre il rischio di sviluppo di HCC è stato riconosciuto ai trattamenti farmacologici basati sull'uso di agenti antivirali. Lo specifico trattamento antivirale è codificato dalle linee guida "EASL Clinical Practice Guidelines

on the management of hepatocellular carcinoma" (28). L'uso di analoghi nucleosidici o nucleotidici diretti, determina una netta riduzione del rischio di sviluppo di tumore, con un beneficio particolarmente marcato nei pazienti trattati con farmaci di prima linea quali Tenofovir e Entecavir. Per quanto 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 inoltre ulteriori raccomandazioni in merito alla prevenzione primaria per quanto riguarda 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 la 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 elimina completamente la possibilità che questa possa verificarsi. In questo contesto trova il suo razionale lo screening, in particolar 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 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 erano estremamente diffuse e rappresentavano la principale causa di cirrosi. Oggi si riscontra uno scenario clinico differente, caratterizzato da un netto aumento del peso delle epatopatie metaboliche in rapporto ad una riduzione dell'impatto delle forme virali. Questo ha comportato una incidenza risultante del cancro epatocellulare spesso inferiore alla soglia comunemente presa in considerazione per avvalorare l'utilità di uno screening sistematico, rendendo difficile l'individuazione di soggetti che ne possano effettivamente giovare. Si deve considerare anche come nelle forme associate a NAFLD, la neoplasia possa presentarsi nelle condizioni caratterizzate da un alto grado di fibrosi, 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 di 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 in questo ambito 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 di epatocarcinoma

1.3.1 Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

L'imaging riveste un ruolo centrale nella diagnosi e nella stadiazione dell'epatocarcinoma. Durante l'epatocarcinogenesi, la progressiva neoangiogenesi e la modificazione della vascolarizzazione tumorale determinano un caratteristico comportamento dinamico dopo somministrazione del mezzo di contrasto. In TC e RM, il pattern tipico dell'HCC è rappresentato dall'iperenhancement in fase arteriosa (arterial phase hyperenhancement, APHE), seguito da washout nelle fasi successive, espressione della progressiva prevalenza dell'apporto arterioso rispetto a quello portale (28,31). Tali caratteristiche costituiscono elementi fondamentali per la diagnosi non invasiva nei pazienti ad alto rischio.

La valutazione radiologica è stata standardizzata attraverso il Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), introdotto dall'American College of Radiology con l'obiettivo di uniformare l'acquisizione delle immagini, la terminologia, l'interpretazione e la refertazione delle lesioni epatiche nei pazienti a rischio di HCC (31). Gli algoritmi diagnostici LI-RADS per TC/RM e CEUS classificano ciascuna osservazione in categorie corrispondenti a una diversa probabilità di malignità e di HCC. La corretta caratterizzazione mediante TC/RM richiede studi contrastografici multiphasici: la TC comprende acquisizioni in fase arteriosa tardiva, portale e ritardata, mentre la RM integra sequenze T1 e T2 con acquisizioni dinamiche dopo somministrazione di mezzo di contrasto extracellulare o epatobiliare (31).

Secondo le linee guida EASL, per la diagnosi non invasiva dell'HCC sono raccomandate la TC multifasica con contrasto o la RM dinamica con contrasto, senza una preferenza generale tra le due metodiche (28). La RM può presentare una maggiore sensibilità, soprattutto per le lesioni di piccole dimensioni, mentre entrambe le tecniche mostrano un'elevata specificità quando vengono applicati correttamente i criteri diagnostici. Per la RM, le EASL favoriscono l'impiego di mezzi di contrasto extracellulari rispetto all'acido gadoxetico per la diagnosi non invasiva dell'HCC (28). I mezzi di contrasto epatobiliari vengono captati dagli epatociti funzionanti e consentono di ottenere una fase epatobiliare

nella quale le lesioni caratterizzate da ridotta funzione epatocellulare tendono ad apparire ipointense rispetto al parenchima circostante. Tale reperto può aumentare la capacità di identificare lesioni sospette, ma non è specifico per HCC e deve pertanto essere interpretato insieme alle altre caratteristiche radiologiche (28,31).

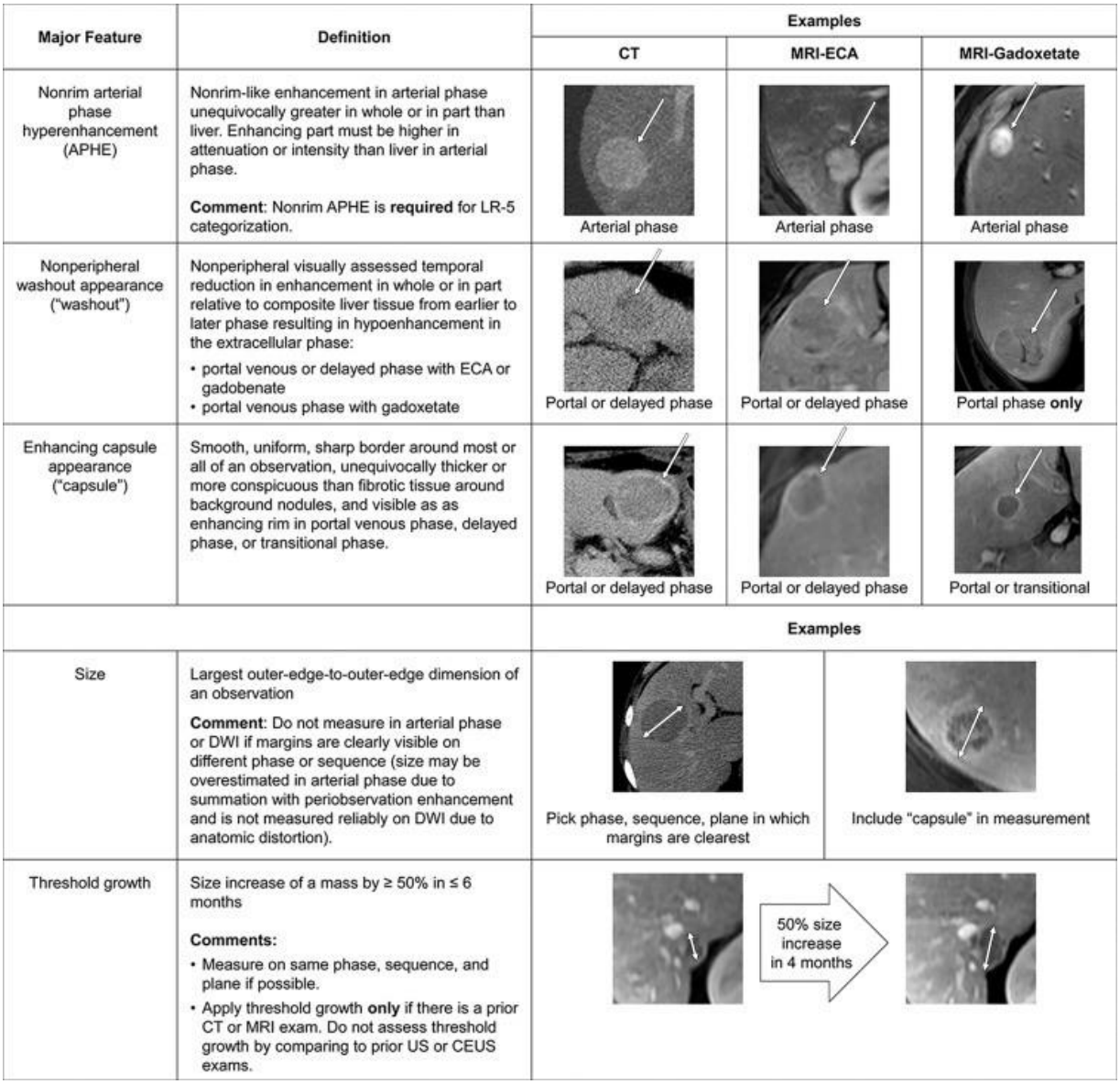


Figura 1 Principali caratteristiche radiologiche maggiori secondo il sistema LI-RADS per la diagnosi non invasiva dell'epatocarcinoma. Modificata da Chernyak et al., Radiology, 2018.

Nell'ambito del sistema LI-RADS, la classificazione delle lesioni mediante TC e RM si basa sull'integrazione delle dimensioni con alcune caratteristiche radiologiche maggiori. Tra queste, un ruolo centrale è rivestito dall'APHE non periferico, definito come un enhancement della lesione in fase arteriosa inequivocabilmente maggiore rispetto a quello del parenchima epatico circostante e non limitato alla sua periferia. Tale comportamento riflette la progressiva arterializzazione dell'HCC conseguente alla neoangiogenesi tumorale (29,31) (Figura 1). Al contrario, un enhancement arterioso prevalentemente periferico può orientare verso altre forme di malignità e non rappresenta il pattern caratteristico dell'HCC.Anche le dimensioni della lesione concorrono alla classificazione LI-RADS, con particolare rilevanza delle soglie di 10 e 20 mm, poiché la probabilità di HCC aumenta con il diametro della lesione e le osservazioni di maggiori dimensioni possono generalmente essere caratterizzate con maggiore accuratezza mediante imaging (31,32). Un ulteriore criterio maggiore è rappresentato dal washout non periferico, caratterizzato dalla riduzione dell'enhancement della lesione rispetto al parenchima epatico circostante nelle fasi successive a quella arteriosa. La combinazione di APHE non periferico e washout presenta un'elevata specificità per la diagnosi di HCC nei pazienti a rischio (32) (Figura 1). Tra le ulteriori caratteristiche considerate dal LI-RADS rientra la presenza di una capsula con enhancement, che appare come un bordo liscio e uniforme intorno alla lesione, maggiormente evidente nelle fasi successive a quella arteriosa (31,32) (Figura 1). Tale reperto può corrispondere a una vera capsula fibrosa o a una pseudocapsula costituita da parenchima epatico compresso e tessuto fibrotico perilesionale, la cui distinzione definitiva richiede la valutazione istopatologica. Anche la crescita della lesione nel tempo contribuisce alla caratterizzazione diagnostica: nel LI-RADS v2018 la threshold growth è definita come un incremento delle dimensioni di almeno il 50% in un intervallo non superiore a sei mesi (31). Sulla base dell'integrazione di tali caratteristiche, l'algoritmo LI-RADS CT/MRI assegna ciascuna osservazione a una categoria corrispondente a una diversa probabilità di benignità, malignità o HCC. Le categorie LR-1 e LR-2 indicano rispettivamente una lesione sicuramente e probabilmente benigna, mentre LR-3 identifica una probabilità intermedia di malignità. La categoria LR-4 corrisponde a una lesione probabilmente riferibile a HCC, mentre LR-5 identifica un

quadro radiologico diagnostico per HCC nei pazienti ai quali l'algoritmo è applicabile. Sono inoltre previste la categoria LR-M, indicativa di una neoplasia probabilmente o sicuramente maligna ma non specifica per HCC, e LR-TIV, utilizzata in presenza di invasione tumorale vascolare (31). L'integrazione di dimensioni, APHE non periferico, washout, capsula e crescita consente pertanto una caratterizzazione standardizzata delle lesioni e, nei pazienti ad alto rischio, permette in presenza dei criteri appropriati di raggiungere una diagnosi non invasiva di epatocarcinoma.

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	Both 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 dell'epatocarcinoma costituiscono presupposti fondamentali per la definizione del percorso terapeutico. Nell'ambito della sorveglianza dei pazienti a rischio, l'ecografia (US) rappresenta la metodica di riferimento: le linee guida EASL raccomandano infatti l'esecuzione di un'ecografia epatica ogni sei mesi, eventualmente associata al dosaggio dell'α-fetoproteina (AFP) (28). Il riscontro di una nuova lesione focale richiede un successivo approfondimento diagnostico, la cui modalità dipende principalmente dalle dimensioni e dalle caratteristiche del reperto. In particolare, le lesioni di dimensioni ≥1 cm devono essere caratterizzate mediante TC multifasica o RM dinamica con mezzo di contrasto, mentre le lesioni subcentimetriche vengono generalmente sottoposte a sorveglianza ecografica ravvicinata (28). Anche l'ecografia di sorveglianza è stata standardizzata attraverso il sistema US LI-RADS, che prevede una categoria diagnostica e un visualization score volto a esprimere la qualità dell'esame e le eventuali limitazioni nella capacità di identificare lesioni focali (31) (Figura 3). La categoria US-1 corrisponde a un esame negativo o alla presenza di reperti sicuramente benigni; US-2 identifica osservazioni di dimensioni inferiori a 10 mm non sicuramente benigne, per le quali è indicato un controllo a breve intervallo; US-3 comprende invece osservazioni ≥10 mm non sicuramente benigne o la comparsa di un nuovo trombo venoso e richiede un approfondimento mediante imaging contrastografico (31). Parallelamente, il visualization score distingue gli esami in VIS-A, caratterizzati da assenti o minime limitazioni, VIS-B, in presenza di limitazioni moderate che possono ridurre la capacità di identificare piccole lesioni, e VIS-C, quando limitazioni severe determinano una significativa riduzione della sensibilità dell'ecografia (31) (Figura 3).

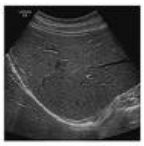
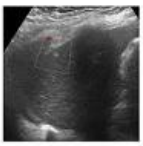
US Categories	Definition	Examples
US-1: Negative	No observation **OR** Only definitely benign observation(s)	 Advanced cirrhosis with ascites but no focal liver observation
US-2: Subthreshold	Observation(s) < 10 mm in diameter, not definitely benign	 A subcentimeter hyperechoic observation (arrow) is 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

Tra le metodiche utilizzabili per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche rientra l'ecografia con mezzo di contrasto (contrast-enhanced ultrasound, CEUS). Questa tecnica utilizza mezzi di contrasto costituiti da microbolle che rimangono confinate nel

compartimento vascolare e consente di valutare in tempo reale la perfusione della lesione nelle diverse fasi contrastografiche (32,33). È quindi possibile identificare l'iperenhancement in fase arteriosa e osservare direttamente la comparsa, il timing e l'intensità del washout. La CEUS può risultare particolarmente utile per caratterizzare lesioni indeterminate all'imaging convenzionale e per distinguere l'invasione neoplastica vascolare dalla trombosi non tumorale. Tuttavia, secondo le EASL, TC e RM devono essere preferite alla CEUS come metodiche di prima linea per la diagnosi non invasiva dell'HCC, in considerazione della maggiore sensibilità e della possibilità di valutare l'intero fegato; quando impiegata, la CEUS deve essere eseguita e interpretata secondo le raccomandazioni tecniche LI-RADS (28). Analogamente a quanto previsto per TC e RM, il CEUS LI-RADS classifica le osservazioni sulla base delle caratteristiche contrastografiche e della probabilità di HCC o di altra malignità (33). Le categorie CEUS LR-1 e LR-2 identificano rispettivamente lesioni sicuramente e probabilmente benigne, mentre CEUS LR-3 e LR-4 corrispondono a probabilità progressivamente maggiori di HCC. La categoria CEUS LR-5 identifica una lesione con caratteristiche altamente specifiche per HCC ed è definita, nei noduli di almeno 10 mm, dalla presenza di APHE non periferico associato a washout tardivo, con esordio ≥60 secondi dopo la somministrazione del contrasto, e di grado lieve (33). Al contrario, un washout precoce (<60 secondi) o marcato orienta verso la categoria CEUS LR-M, indicativa di malignità ma non specifica per HCC. La categoria LR-TIV viene invece utilizzata in presenza di invasione tumorale vascolare (33). La CEUS presenta alcune differenze rispetto agli algoritmi TC/RM. Poiché le microbolle rimangono esclusivamente nel compartimento intravascolare e l'acquisizione avviene in tempo reale, la dinamica dell'enhancement e del washout può essere osservata direttamente durante l'esame (33). Inoltre, caratteristiche quali la crescita soglia e la capsula con enhancement, utilizzate nella classificazione TC/RM, non costituiscono criteri maggiori del CEUS LI-RADS. Il valore diagnostico della metodica deriva quindi principalmente dall'analisi combinata dell'APHE e delle caratteristiche temporali e qualitative del washout: il pattern costituito da APHE non periferico seguito da washout tardivo e lieve presenta un'elevata specificità

per HCC, mentre un washout precoce o marcato aumenta la probabilità di una neoplasia non epatocellulare (33).

1.3.3 Ruolo della biopsia epatica nella diagnosi di epatocarcinoma

La biopsia epatica rappresenta una metodica diagnostica invasiva che consente il prelievo di tessuto tumorale per la valutazione istologica e immunoistochimica e, quando indicato, per ulteriori analisi molecolari. Il suo ruolo nella diagnosi dell'epatocarcinoma dipende tuttavia dal profilo di rischio del paziente e dalla possibilità di raggiungere una diagnosi non invasiva mediante imaging. Secondo le linee guida EASL, i criteri radiologici non invasivi possono essere applicati nei pazienti con cirrosi, infezione cronica da HBV o storia di HCC; nei pazienti che non rientrano in queste categorie, invece, la diagnosi di HCC deve essere confermata mediante biopsia (28).

Tale distinzione deriva principalmente dalla diversa probabilità pre-test di HCC. Nei pazienti ad alto rischio, la presenza delle caratteristiche radiologiche tipiche della neoplasia consente di raggiungere un'elevata specificità diagnostica senza necessità di conferma istologica. Al contrario, nei soggetti senza cirrosi, infezione cronica da HBV o precedente HCC, la minore probabilità pre-test aumenta la possibilità che reperti radiologici apparentemente caratteristici siano riconducibili ad altre lesioni benigne o maligne, riducendo la specificità della diagnosi non invasiva (28). Questo aspetto assume particolare rilevanza nell'attuale scenario epidemiologico, considerando che l'HCC associato a MASLD può insorgere anche in assenza di cirrosi. Sebbene le caratteristiche radiologiche dell'HCC nel fegato non cirrotico possano essere simili a quelle osservate nei pazienti cirrotici, le evidenze disponibili sono ancora insufficienti per estendere a questa popolazione i criteri diagnostici non invasivi con la medesima affidabilità (28).

Oltre alla conferma diagnostica, l'esame del tessuto tumorale permette di definire le caratteristiche morfologiche dell'HCC mediante analisi istologica e immunoistochimica e può fornire informazioni biologiche e molecolari potenzialmente rilevanti sul piano prognostico e terapeutico (34). La crescente conoscenza dell'eterogeneità molecolare dell'epatocarcinoma potrebbe pertanto attribuire alla biopsia un ruolo sempre maggiore nell'ambito della medicina di precisione, anche se l'utilizzo routinario di biomarcatori tissutali per guidare la scelta terapeutica rimane ancora limitato (34).

La natura invasiva della procedura impone tuttavia un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Tra i principali limiti della biopsia rientrano la possibilità di un campionamento non rappresentativo della lesione e il rischio, seppur contenuto, di complicanze quali sanguinamento e disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago (needle-track seeding) (34). La scelta di ricorrere alla biopsia deve pertanto essere individualizzata, integrando il profilo di rischio del paziente, le caratteristiche radiologiche della lesione e la rilevanza clinica delle informazioni ottenibili dal campione tissutale, con l'obiettivo di raggiungere la massima accuratezza diagnostica limitando al contempo i rischi procedurali.

1.3.4 Ruolo dei biomarcatori

I biomarcatori sierologici svolgono un ruolo complementare nella sorveglianza e nella valutazione dell'epatocarcinoma, soprattutto nei pazienti con epatopatia cronica. Il marcatore maggiormente utilizzato nella pratica clinica è l'alfa-fetoproteina (AFP), una glicoproteina oncofetale prodotta principalmente dal sacco vitellino e dal fegato durante la vita fetale, i cui livelli sierici nell'adulto sono normalmente molto bassi. Nell'HCC, l'AFP può essere utilizzata in associazione all'ecografia e alle metodiche di imaging, ma non possiede sensibilità e specificità sufficienti per essere impiegata come unico strumento diagnostico (35). L'accuratezza dell'AFP varia in funzione del valore soglia utilizzato e delle caratteristiche cliniche del paziente. Con un cut-off di 20 ng/mL, la sensibilità riportata è approssimativamente compresa tra il 40% e il 65%, con una specificità variabile tra il 76% e il 96%; l'impiego di valori soglia più elevati aumenta la specificità, determinando tuttavia una progressiva riduzione della sensibilità (35). Anche le caratteristiche biologiche e dimensionali della neoplasia influenzano i livelli del marcatore: tumori di maggiori dimensioni e forme biologicamente più aggressive possono associarsi a concentrazioni più elevate di AFP, mentre HCC in fase iniziale o di piccole dimensioni possono presentare valori normali. Di conseguenza, un valore sierico non elevato non consente di escludere la presenza di epatocarcinoma (35). L'interpretazione dell'AFP è ulteriormente limitata dalla possibilità di un suo incremento in condizioni diverse dall'HCC, comprese patologie epatiche acute e croniche caratterizzate da danno

e rigenerazione epatocellulare, nonché alcune neoplasie extraepatiche (35). Il valore del biomarcatore deve pertanto essere sempre interpretato nel contesto clinico e radiologico. Tra i suoi principali vantaggi rimangono tuttavia la semplicità di determinazione, il basso costo e la possibilità di monitorarne longitudinalmente le concentrazioni. Nei tumori AFP-secernenti, la variazione dei livelli sierici può inoltre fornire informazioni complementari sull'andamento della malattia e sulla risposta al trattamento (35). Nel tentativo di migliorare l'accuratezza diagnostica sono stati studiati ulteriori biomarcatori, tra cui la frazione AFP-L3, la des-γ-carbossi protrombina (DCP), nota anche come PIVKA-II, e la Golgi protein 73 (GP73) (35,36). L'AFP-L3 rappresenta una frazione dell'AFP maggiormente associata all'HCC, mentre valori elevati di DCP sono stati correlati a caratteristiche biologiche più aggressive della neoplasia e possono fornire informazioni prognostiche aggiuntive (36). La combinazione di differenti biomarcatori può raggiungere un'accuratezza superiore rispetto all'impiego della sola AFP, favorendo l'identificazione di alcune neoplasie anche in presenza di concentrazioni di AFP non elevate (35,36). Nonostante i risultati promettenti, nessuno di questi biomarcatori presenta attualmente caratteristiche di sensibilità e specificità tali da consentirne l'utilizzo isolato per la diagnosi di HCC. Il loro ruolo deve pertanto essere considerato complementare rispetto all'imaging e alla valutazione complessiva del paziente. Parallelamente, lo sviluppo di nuovi biomarcatori molecolari e delle tecniche di biopsia liquida, comprendenti DNA tumorale circolante e altre componenti di derivazione neoplastica, rappresenta un ambito di crescente interesse per la diagnosi precoce, la definizione prognostica e la personalizzazione terapeutica dell'epatocarcinoma, sebbene molte di queste strategie necessitino ancora di ulteriore validazione prima di un'applicazione routinaria nella pratica clinica (36).

1.4 Caratteristiche anatomopatologiche dell'epatocarcinoma

L'epatocarcinoma presenta una notevole eterogeneità morfologica, sia macroscopica sia microscopica, che riflette la complessità biologica della neoplasia. Le dimensioni possono variare da piccoli noduli fino a masse voluminose capaci di occupare gran parte di un lobo

epatico. Dal punto di vista macroscopico, i principali pattern di crescita comprendono le forme nodulare, massiva e diffusa o cirroticomimetica (37). La forma nodulare, frequentemente osservata nel fegato cirrotico, si presenta come una lesione ben circoscritta, generalmente sferica od ovoidale e caratterizzata da crescita espansiva; al taglio può mostrare un aspetto eterogeneo per la presenza di bile, necrosi o fenomeni emorragici. Il pattern massivo è invece costituito da una neoplasia di grandi dimensioni, spesso associata ad aree di necrosi ed emorragia, mentre la forma diffusa o cirroticomimetica è caratterizzata dalla presenza di numerosi noduli distribuiti nel parenchima epatico e può risultare difficilmente distinguibile macroscopicamente dai noduli rigenerativi della cirrosi (37). Varianti meno comuni comprendono l'HCC peduncolato, che protrude dalla superficie epatica, e la forma itterica, caratterizzata da crescita intraduttale con possibile ostruzione delle vie biliari.

Un'entità di particolare interesse è rappresentata dall'early HCC, generalmente di piccole dimensioni e frequentemente ≤2 cm, che corrisponde a una fase iniziale dell'epatocarcinogenesi e presenta solitamente un elevato grado di differenziazione (37). Microscopicamente è costituito da epatociti neoplastici di piccole o medie dimensioni, con aumento della densità cellulare e nucleare e alterazione dell'architettura trabecolare. Con la progressione della neoplasia possono comparire caratteristiche indicative di maggiore aggressività biologica, tra cui una minore differenziazione cellulare e l'invasione vascolare. Quest'ultima, in particolare nella sua componente microvascolare, rappresenta un importante fattore prognostico ed è associata a un maggiore rischio di recidiva dopo trattamento chirurgico (37,38).

Dal punto di vista microscopico, l'HCC è caratterizzato dalla proliferazione di cellule con differenziazione epatocitaria organizzate secondo differenti pattern architetturali. I più comuni sono il trabecolare, il solido o compatto, lo pseudoghiandolare o acinoso e il macrotrabecolare; più pattern possono coesistere all'interno della stessa neoplasia, evidenziandone ulteriormente l'eterogeneità intratumorale (37). Lo stroma è generalmente poco rappresentato, mentre la vascolarizzazione è costituita prevalentemente da strutture sinusoidali e capillari di neoformazione. Altri elementi morfologici caratteristici comprendono la progressiva perdita degli spazi portali e la

comparsa di arterie non appaiate, espressione della modificazione della vascolarizzazione che accompagna l'epatocarcinogenesi (37).

Anche le caratteristiche citologiche variano in relazione al grado di differenziazione. Negli HCC ben differenziati le cellule neoplastiche possono conservare una marcata somiglianza con gli epatociti normali, rendendo necessaria la valutazione di elementi quali l'aumento della densità cellulare e nucleare, le alterazioni architetturali e la maggiore basofilia citoplasmatica. Con la progressiva perdita della differenziazione aumentano invece le atipie citologiche, con pleomorfismo cellulare e nucleare, nuclei irregolari e, nelle forme più scarsamente differenziate, possibile presenza di cellule giganti atipiche (37). Il grado istologico, comunemente espresso come ben, moderatamente o scarsamente differenziato, assume rilevanza prognostica insieme ad altri parametri anatomopatologici, tra cui l'invasione microvascolare e la multifocalità.

La valutazione anatomopatologica riveste inoltre un ruolo fondamentale nella stadiazione dopo resezione chirurgica. Il sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) integra caratteristiche quali numero e dimensioni delle lesioni, invasione vascolare e coinvolgimento delle strutture adiacenti, dei linfonodi regionali o di sedi metastatiche. Tali elementi contribuiscono alla definizione prognostica del paziente dopo trattamento curativo (38). In particolare, l'invasione microvascolare rappresenta un importante fattore prognostico anche nei tumori di piccole dimensioni: nello studio di Park et al. condotto su 1.008 pazienti sottoposti a resezione curativa, i tumori solitari $\leq$2 cm con invasione microvascolare presentavano una sopravvivenza globale e libera da recidiva inferiori rispetto alle lesioni delle stesse dimensioni prive di invasione vascolare (38).

Infine, l'immunoistochimica rappresenta uno strumento complementare particolarmente utile nei casi in cui la morfologia convenzionale non consenta una diagnosi definitiva e nella diagnosi differenziale con altre neoplasie primitive o metastatiche del fegato. Tra i marcatori maggiormente impiegati per supportare la differenziazione epatocellulare rientrano arginase-1, HepPar-1 e glypican-3; ulteriori marcatori, tra cui AFP, CEA policlonale e CD10, possono contribuire alla caratterizzazione della neoplasia quando interpretati nell'ambito di appropriati pannelli immunoistochimici (39). Nessun singolo

marcatore presenta infatti sensibilità e specificità assolute, rendendo necessaria l'integrazione tra caratteristiche morfologiche, profilo immunoistochimico e contesto clinico-radiologico.

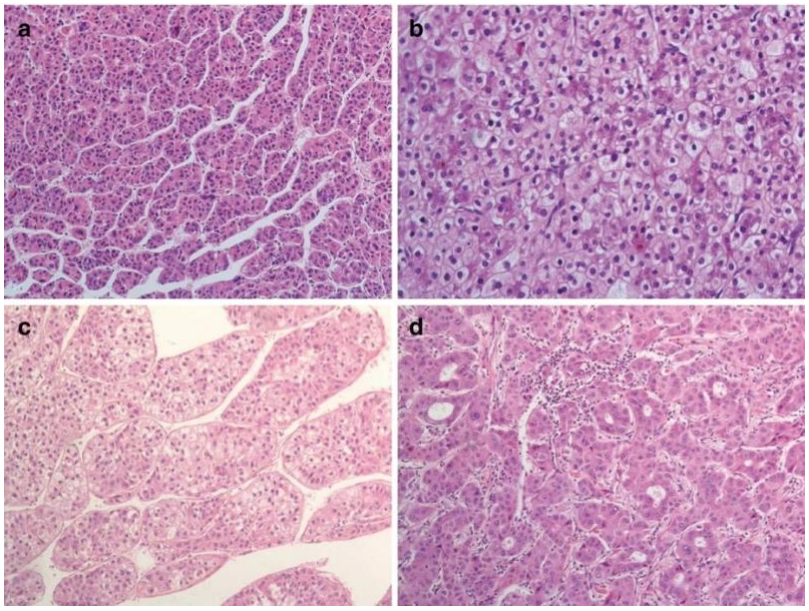


Figura 4 https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-09371-5_6 Principali pattern anatomopatologici

1.5 Stadiazione della malattia

La stadiazione dell'epatocarcinoma rappresenta un momento centrale nella gestione clinica del paziente, poiché la prognosi non dipende esclusivamente dall'estensione anatomica della neoplasia, ma anche dalla funzione epatica residua e dalle condizioni generali del soggetto. A differenza di molte altre neoplasie solide, infatti, l'HCC insorge frequentemente nel contesto di una malattia epatica cronica e della cirrosi, la cui gravità può condizionare sia la sopravvivenza sia la possibilità di accedere ai diversi trattamenti. La scelta terapeutica deve pertanto bilanciare il controllo oncologico della neoplasia con il rischio di deterioramento della funzione epatica. Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi sistemi di stadiazione e stratificazione prognostica, tra cui Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), MESIAH, ITA.LI.CA e Hong Kong Liver

Cancer (HKLC), con l'obiettivo di integrare in misura variabile caratteristiche tumorali, funzione epatica e parametri clinici e biochimici (40). Il sistema di Okuda ha rappresentato uno dei primi tentativi di combinare estensione tumorale e funzione epatica, mostrando tuttavia una limitata capacità discriminativa nelle fasi iniziali di malattia. Il CLIP ha successivamente integrato la classe Child-Pugh, la morfologia tumorale, i livelli di alfa-fetoproteina e la presenza di trombosi portale. Sistemi più recenti, come MESIAH, ITA.LI.CA e HKLC, hanno ulteriormente affinato la stratificazione prognostica, senza tuttavia raggiungere una diffusione e un consenso paragonabili a quelli del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (40). Il BCLC rappresenta uno dei sistemi maggiormente validati e utilizzati nella pratica clinica, poiché integra la stadiazione prognostica con l'allocazione terapeutica. La classificazione considera tre dimensioni fondamentali: caratteristiche ed estensione della neoplasia, funzione epatica e condizioni generali del paziente, queste ultime valutate attraverso l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (43,44). La funzione epatica può essere inizialmente descritta mediante la classificazione Child-Pugh, basata su bilirubina, albumina, INR o tempo di protrombina, ascite ed encefalopatia epatica, distinguendo le classi A, B e C in relazione alla progressiva compromissione funzionale (41). Tuttavia, il modello BCLC più recente sottolinea la necessità di una valutazione più articolata della funzione epatica, considerando in particolare la presenza di cirrosi compensata o scompensata e, quando appropriato, ulteriori parametri prognostici. L'ECOG PS esprime invece il grado di autonomia funzionale del paziente, variando da 0, corrispondente a un soggetto pienamente attivo, a 4, indicativo di completa disabilità (42,44).

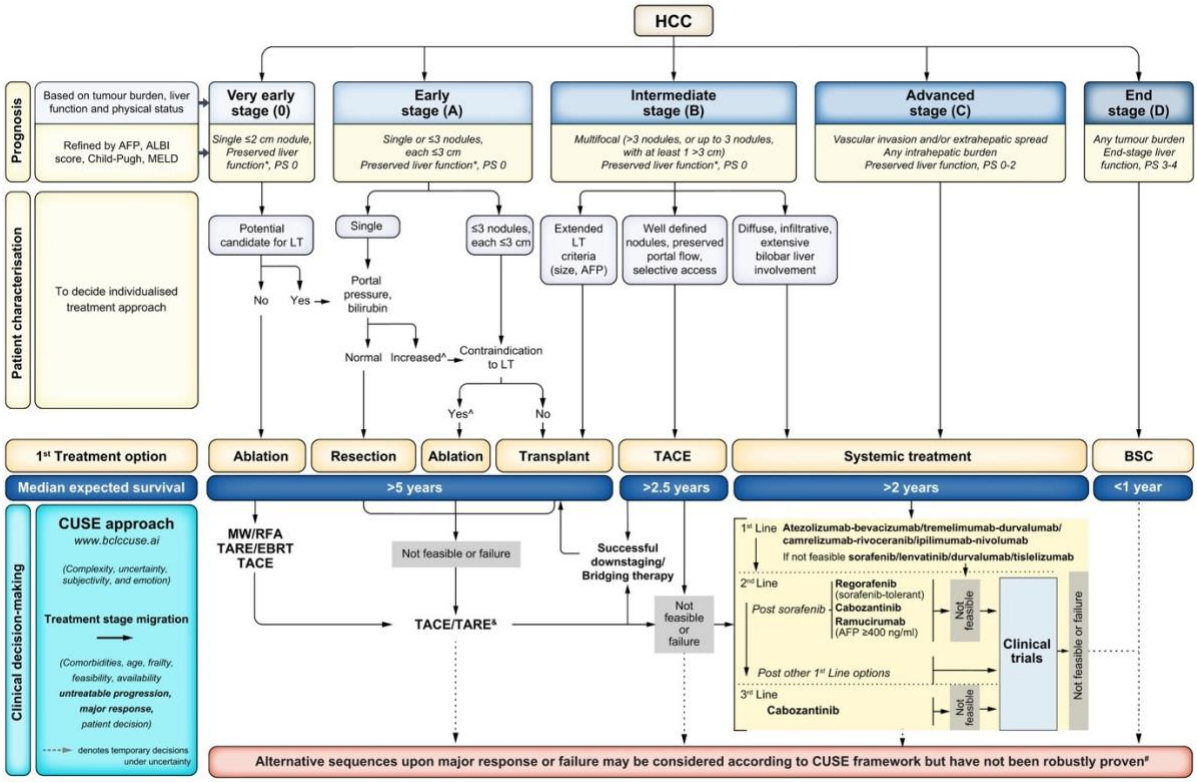


Figura 5 algoritmo stadiativo e terapeutico BCLC. Rein et al.

Il sistema BCLC identifica cinque stadi prognostici, indicati da 0 a D, ai quali sono associate differenti strategie terapeutiche (43,44). Lo stadio BCLC-0, o molto precoce, comprende generalmente pazienti con HCC singolo ≤2 cm, ECOG PS 0 e funzione epatica preservata. In questi pazienti sono indicate strategie a intento curativo, principalmente resezione chirurgica o ablazione, mentre il trapianto trova indicazione soprattutto quando la funzione epatica o altre caratteristiche cliniche rendono meno appropriata la resezione (43,44). Lo stadio BCLC-A, o precoce, comprende un singolo HCC >2 cm oppure fino a tre noduli, nessuno dei quali >3 cm, in assenza di invasione macrovascolare e diffusione extraepatica, con ECOG PS 0 e funzione epatica adeguata (44). In questa popolazione la scelta terapeutica deve essere individualizzata sulla base del numero, delle dimensioni e della localizzazione delle lesioni, della funzione epatica, dell'eventuale ipertensione portale e della possibilità di preservare un adeguato volume epatico residuo. Resezione, trapianto e ablazione costituiscono le principali strategie a intento curativo, selezionate in

relazione alle caratteristiche del singolo paziente (43,44). Lo stadio BCLC-B, o intermedio, comprende pazienti con malattia multifocale, definita nell'aggiornamento 2026 dalla presenza di più di tre noduli oppure fino a tre noduli con almeno uno di dimensioni >3 cm, in assenza di invasione macrovascolare o diffusione extraepatica e con ECOG PS 0 (44). Si tratta di una popolazione particolarmente eterogenea, nella quale la strategia terapeutica dipende dal carico e dalla distribuzione della malattia, dalla funzione epatica e dalla possibilità di accedere al trapianto o a strategie di downstaging. Nei pazienti non candidabili a trapianto e con funzione epatica preservata possono essere impiegati trattamenti locoregionali, tra cui la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), mentre nei pazienti non adeguatamente trattabili mediante strategie locoregionali deve essere considerata la terapia sistemica (43,44). Lo stadio BCLC-C, o avanzato, comprende pazienti con invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica, generalmente con ECOG PS 1–2 e funzione epatica compatibile con un trattamento attivo. In questa fase la terapia sistemica rappresenta il principale approccio terapeutico e, negli ultimi anni, le combinazioni basate sull'immunoterapia hanno profondamente modificato il trattamento della malattia avanzata (43,44). Lo stadio BCLC-D, o terminale, identifica invece pazienti nei quali una grave compromissione della funzione epatica non correggibile mediante trapianto e/o un marcato deterioramento del performance status correlato alla malattia limitano significativamente la prognosi. In questi casi l'obiettivo principale è rappresentato dalle cure di supporto e dal controllo dei sintomi (43,44). Il BCLC non deve tuttavia essere interpretato come un algoritmo terapeutico rigido. L'aggiornamento del 2026 mantiene la struttura prognostica in cinque stadi, ma rafforza il principio della personalizzazione delle decisioni e dell'approccio multidisciplinare (44). La strategia proposta per ciascuno stadio rappresenta il trattamento supportato dalle migliori evidenze disponibili, ma la decisione finale deve integrare caratteristiche biologiche della neoplasia, comorbidità, funzione epatica, fattibilità delle diverse procedure e preferenze e obiettivi del paziente. Il modello più recente introduce inoltre il framework CUSE (Complexity, Uncertainty, Subjectivity, Emotion), volto a strutturare il processo decisionale nei casi complessi e a favorire una rivalutazione dinamica delle scelte terapeutiche nel corso della malattia (44). Accanto al BCLC, la classificazione

TNM mantiene un ruolo nella descrizione anatomica dell'estensione dell'HCC. Essa considera le caratteristiche del tumore primitivo (T), il coinvolgimento dei linfonodi regionali (N) e la presenza di metastasi a distanza (M) (38,45). Il suo impiego isolato nella valutazione prognostica dell'HCC presenta tuttavia importanti limitazioni, poiché non considera la funzione epatica né le condizioni generali del paziente, determinanti fondamentali della prognosi. Il TNM conserva particolare utilità nella stadiazione anatomopatologica dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica o trapianto e permette una descrizione standardizzata dell'estensione tumorale, facilitando inoltre il confronto dei risultati tra studi clinici (38,45).

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

I fattori prognostici comprendono caratteristiche della malattia e del paziente presenti al momento della diagnosi, in grado di fornire informazioni sulla possibile evoluzione clinica e sulla sopravvivenza indipendentemente dallo specifico trattamento effettuato. Nell'epatocarcinoma, la prognosi è determinata dall'interazione tra caratteristiche biologiche ed estensione della neoplasia, funzione epatica e condizioni generali del paziente. Tra i principali fattori tumorali assumono particolare rilievo il numero e le dimensioni delle lesioni, la diffusione intraepatica ed extraepatica e la presenza di invasione vascolare. L'invasione macrovascolare rappresenta un importante elemento prognostico sfavorevole ed è direttamente considerata nella classificazione BCLC, mentre l'invasione microvascolare, identificabile mediante valutazione istopatologica, è associata a un maggiore rischio di recidiva e a una prognosi meno favorevole dopo trattamento chirurgico (37,38,43,44). Analogamente, un elevato grado istologico e una scarsa differenziazione cellulare sono espressione di una maggiore aggressività biologica della neoplasia.

Accanto alle caratteristiche tumorali, la riserva funzionale epatica costituisce un determinante fondamentale della prognosi. La presenza di cirrosi avanzata e, soprattutto,

di scompenso epatico può infatti condizionare la sopravvivenza indipendentemente dall'estensione della neoplasia e limitare le possibilità terapeutiche. A questi elementi si aggiungono le condizioni generali del paziente, espresse dal performance status. L'integrazione di carico tumorale, funzione epatica e performance status costituisce pertanto il fondamento del sistema BCLC, che consente di stratificare i pazienti in gruppi caratterizzati da prognosi e indicazioni terapeutiche differenti (43,44). Un ulteriore contributo alla stratificazione prognostica deriva dai biomarcatori sierologici. L'alfa-fetoproteina (AFP), oltre al ruolo complementare nella sorveglianza e nella valutazione dell'HCC, può fornire informazioni sulla biologia della neoplasia: concentrazioni elevate sono generalmente associate a maggiore aggressività tumorale e a una prognosi meno favorevole (35,46). Analogamente, la des-γ-carbossi protrombina, nota anche come PIVKA-II, è stata associata a caratteristiche tumorali aggressive, in particolare all'invasione vascolare, e può contribuire alla stratificazione prognostica. Tali biomarcatori non devono tuttavia essere interpretati isolatamente, ma integrati con le caratteristiche cliniche, radiologiche e patologiche della malattia. Tra gli indici di più semplice determinazione è stato inoltre studiato l'Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI), originariamente sviluppato come indicatore indiretto della fibrosi epatica. Valori elevati di APRI sono stati associati a una riduzione della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con HCC, suggerendone un possibile valore aggiuntivo nella stratificazione prognostica (46). Il suo significato riflette verosimilmente l'interazione tra danno epatico sottostante, alterazioni della conta piastrinica e prognosi oncologica, ma non ne consente l'impiego come parametro prognostico isolato. Infine, la ricerca si sta progressivamente orientando verso l'identificazione di biomarcatori molecolari in grado di descrivere più accuratamente l'eterogeneità biologica dell'HCC. Tra quelli recentemente studiati figurano il neurotrophin factor-3 (NTF3), la cui ridotta espressione è stata associata a una prognosi sfavorevole, e la subunità M2 della ribonucleotide reduttasi (RRM2), frequentemente sovraespressa nel tessuto tumorale e correlata a caratteristiche di maggiore aggressività e a una peggiore sopravvivenza (46). Entrambi sono stati inoltre studiati in relazione alle caratteristiche del microambiente immunitario tumorale. Si tratta tuttavia di biomarcatori

ancora sperimentali, il cui potenziale valore prognostico necessita di ulteriore validazione prima di poter essere incorporato nella pratica clinica routinaria (46).

1.7 Strategie terapeutiche dell'epatocarcinoma

Le strategie terapeutiche disponibili per l'epatocarcinoma comprendono approcci differenti, la cui selezione richiede una valutazione integrata delle caratteristiche della neoplasia, della funzione epatica e delle condizioni generali del paziente. La scelta del trattamento si inserisce tradizionalmente nel quadro definito dalla stadiazione BCLC (Figura 5), ma non può essere ricondotta a un percorso rigidamente prestabilito. Negli stadi iniziali, in presenza di un'adeguata riserva funzionale epatica, l'obiettivo è rappresentato dall'impiego di trattamenti a intento curativo, quali resezione epatica, trapianto e ablazione. Con la progressione della malattia assumono invece maggiore rilievo le terapie locoregionali e sistemiche, finalizzate al controllo della progressione tumorale e al prolungamento della sopravvivenza, preservando al contempo la qualità di vita. L'ampia disponibilità di opzioni terapeutiche e la crescente possibilità di utilizzarle in maniera sequenziale rendono pertanto necessaria una strategia individualizzata e multidisciplinare. Il sistema BCLC ha storicamente rappresentato il principale modello di riferimento per l'allocazione terapeutica dell'HCC, associando a ciascuno stadio una strategia di trattamento sulla base delle migliori evidenze disponibili. Un approccio esclusivamente stage-based può tuttavia risultare eccessivamente rigido di fronte alla marcata eterogeneità clinica della malattia e può non riflettere tutte le possibilità terapeutiche applicabili al singolo paziente (47). Un primo elemento di flessibilità è stato introdotto attraverso il concetto di Treatment Stage Migration, secondo il quale, qualora il trattamento di riferimento previsto per uno specifico stadio non sia praticabile, è possibile orientarsi verso un'opzione terapeutica prevista per uno stadio differente, generalmente quello successivo (47). Pur aumentando l'adattabilità del BCLC alla pratica clinica, tale strategia mantiene lo stadio di malattia come principale punto di partenza del processo decisionale. Un approccio differente è rappresentato dalla Therapeutic Hierarchy, che attribuisce priorità alle diverse opzioni terapeutiche sulla base del loro

potenziale beneficio oncologico, con una parziale indipendenza dallo stadio BCLC (47). La scelta viene quindi orientata verso il trattamento potenzialmente più efficace per il singolo paziente e, qualora questo non risulti fattibile o sufficientemente sicuro, verso le alternative successive secondo una sequenza gerarchica. Tale impostazione non implica il superamento della stadiazione né l'applicazione indiscriminata di trattamenti più aggressivi, ma richiede che caratteristiche tumorali, funzione epatica, condizioni generali e fattibilità tecnica vengano considerate congiuntamente nella selezione della strategia terapeutica (47). In questo contesto si inserisce il più recente concetto di Converse Therapeutic Hierarchy, sviluppato per descrivere in maniera organica la crescente possibilità di impiegare sequenze terapeutiche capaci di modificare nel tempo la candidabilità del paziente ai trattamenti a intento curativo (48). L'obiettivo è favorire il passaggio da una condizione inizialmente meno favorevole a una nella quale un trattamento radicale divenga applicabile o potenzialmente più efficace. All'interno di questo modello possono essere ricondotte strategie differenti, tra cui conversione, downstaging e trattamento neoadiuvante, che devono tuttavia essere distinte in relazione al loro obiettivo clinico (48). Nel downstaging il trattamento viene programmato con l'obiettivo di ridurre il carico tumorale fino a soddisfare criteri prestabiliti per l'accesso a una strategia curativa, mentre la conversion therapy mira a rendere praticabile un trattamento a intento curativo in un paziente inizialmente non candidabile ad esso. Il trattamento neoadiuvante viene invece somministrato prima di una terapia curativa già tecnicamente praticabile, con l'obiettivo di migliorarne gli esiti oncologici (48). Un'ulteriore evoluzione di questo processo di personalizzazione è rappresentata dalla Multiparametric Therapeutic Hierarchy (MTH), recentemente proposta in particolare nell'ambito della strategia chirurgica dell'HCC (49). Il modello integra il principio della gerarchia terapeutica con una valutazione multiparametrica della fattibilità delle diverse opzioni, considerando non soltanto lo stadio tumorale, ma anche caratteristiche anatomiche e biologiche della neoplasia, funzione epatica, condizioni cliniche del paziente, fattibilità tecnica e competenza del centro (49). L'obiettivo è identificare, tra i trattamenti potenzialmente efficaci, quello associato al miglior beneficio oncologico atteso e verificarne progressivamente l'applicabilità nel singolo caso. In questa

prospettiva, la multidisciplinarietà assume un ruolo centrale: il trattamento dell'HCC non deriva più esclusivamente dalla corrispondenza tra uno stadio e una determinata terapia, ma dall'integrazione dinamica delle diverse possibilità terapeutiche nel corso della storia clinica del paziente (47–49). L'evoluzione da modelli prevalentemente stage-based verso strategie gerarchiche e multiparametriche mira quindi a ridurre il rischio di undertreatment senza esporre il paziente a procedure eccessivamente aggressive o non appropriate. Tale impostazione assume particolare rilevanza nell'ambito chirurgico, nel quale la selezione accurata del paziente e i progressi delle tecniche resettive possono ampliare, in casi selezionati, la possibilità di applicare strategie a intento curativo (49).

1.7.1 Resezione epatica

La resezione epatica rappresenta il trattamento curativo di riferimento nei pazienti con HCC localizzato insorto su fegato non cirrotico, quando la neoplasia sia tecnicamente resecabile e non siano presenti condizioni oncologiche o cliniche che ne controindichino l'intervento (43,44). L'assenza di cirrosi consente generalmente una maggiore tolleranza alla perdita di parenchima e rende possibili, quando necessarie, resezioni di maggiore estensione. La chirurgia trova indicazione anche in pazienti selezionati con cirrosi compensata, soprattutto in presenza di malattia localizzata, funzione epatica adeguata e assenza di diffusione extraepatica o invasione macrovascolare (43,44,50). La selezione del candidato deve pertanto integrare caratteristiche oncologiche, riserva funzionale epatica, presenza di ipertensione portale, estensione della resezione prevista, performance status e comorbidità.

La valutazione preoperatoria della funzione epatica può avvalersi di differenti strumenti, tra cui la classificazione Child-Pugh e l'Albumin-Bilirubin (ALBI) score, integrati con ulteriori parametri funzionali quando indicato. Un elemento fondamentale della pianificazione chirurgica è inoltre rappresentato dal future liver remnant (FLR), ovvero la quota di parenchima epatico che rimarrà funzionalmente attiva dopo la resezione. La sua adeguatezza dipende non soltanto dal volume, ma anche dalla qualità e dalla funzione del parenchima residuo: in termini generali, viene considerato necessario un FLR di almeno

il 20–30% in un fegato sano, mentre in presenza di epatopatia cronica, steatosi significativa o cirrosi sono richiesti volumi maggiori, frequentemente intorno al 40% (50). La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa costituisce un ulteriore elemento di rischio e deve essere considerata insieme all'estensione della resezione prevista. Parallelamente, comorbidità cardiovascolari e respiratorie, obesità, diabete e sindrome metabolica contribuiscono alla definizione del rischio perioperatorio complessivo (50).

L'obiettivo oncologico della resezione è ottenere l'asportazione completa della neoplasia preservando contemporaneamente una quantità sufficiente di parenchima epatico funzionante. In base all'estensione, le resezioni possono essere distinte in maggiori, quando interessano almeno tre segmenti epatici contigui, e minori, quando coinvolgono un numero inferiore di segmenti (50). La pianificazione dell'intervento si basa sull'anatomia segmentaria funzionale del fegato secondo Couinaud, nella quale ciascun segmento è caratterizzato da un proprio peduncolo portale e da specifici rapporti con il drenaggio venoso epatico.

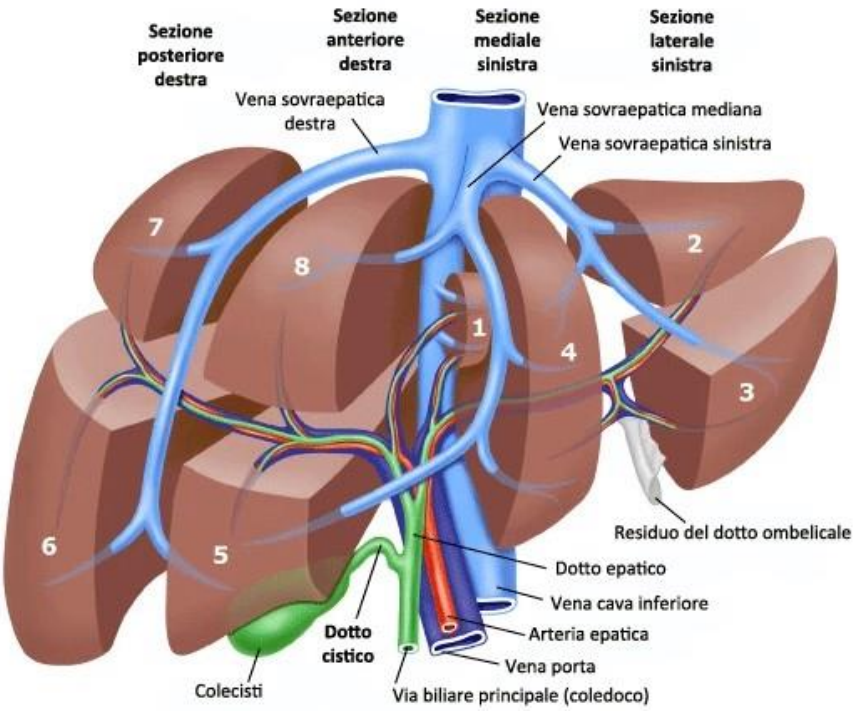


Figura 6 Anatomia segmentaria del fegato secondo Coinaud

Dal punto di vista tecnico, la resezione viene inoltre distinta in anatomica e non anatomica. La resezione anatomica prevede l'asportazione del territorio epatico corrispondente al ramo portale che afferisce alla sede tumorale, mentre quella non anatomica rimuove la neoplasia con un adeguato margine senza seguire necessariamente i confini segmentari. Quest'ultima comprende resezioni limitate e strategie parenchyma-sparing, finalizzate a preservare la maggiore quantità possibile di tessuto epatico funzionante, aspetto particolarmente rilevante nei pazienti con epatopatia cronica e in considerazione della possibilità di future recidive (52). Il razionale oncologico della resezione anatomica deriva dalla tendenza dell'HCC alla diffusione attraverso i rami portali; tuttavia, il suo effettivo vantaggio oncologico rispetto alla resezione non anatomica rimane controverso e la scelta deve essere individualizzata sulla base delle caratteristiche tumorali, della funzione epatica e della quantità di parenchima da preservare (50,52).

Nei pazienti nei quali una resezione estesa determinerebbe un FLR insufficiente possono essere adottate strategie volte ad aumentarne il volume prima dell'epatectomia. Tra queste rientrano l'embolizzazione portale e, in casi altamente selezionati, l'Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) (50,51). Quest'ultima è una procedura in due tempi che associa l'interruzione del flusso portale diretto al fegato destinato alla resezione alla separazione del parenchima epatico, inducendo una rapida ipertrofia del FLR. Dopo il raggiungimento di un volume residuo adeguato viene completata l'epatectomia. La rapidità dell'ipertrofia rappresenta il principale vantaggio dell'ALPPS, ma la complessità della procedura e il rischio di morbilità e mortalità ne limitano l'impiego nell'HCC a pazienti accuratamente selezionati, soprattutto in presenza di epatopatia cronica (50,51).

Uno dei principali elementi che condizionano la sicurezza della resezione epatica è il rischio di post-hepatectomy liver failure (PHLF). Secondo la definizione dell'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS), la PHLF consiste in un deterioramento acquisito della capacità del fegato di mantenere le proprie funzioni sintetiche, escretorie e detossificanti, caratterizzato da incremento dell'INR e iperbilirubinemia a partire dal quinto giorno postoperatorio (53). La classificazione

ISGLS distingue tre gradi di severità: il grado A non richiede modificazioni sostanziali della gestione clinica, il grado B necessita di un trattamento differente rispetto al normale decorso postoperatorio ma senza procedure invasive, mentre il grado C richiede interventi terapeutici invasivi (53).

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).

Il rischio di PHLF assume particolare rilevanza nei pazienti con cirrosi o altra epatopatia cronica, nei quali la riduzione della riserva funzionale, l'ipertensione portale e la qualità compromessa del parenchima possono limitare la capacità di tollerare una resezione. In questo contesto, la progressiva diffusione della chirurgia mininvasiva ha rappresentato un'importante evoluzione della chirurgia epatica. L'approccio laparoscopico, quando tecnicamente fattibile e realizzato in centri con adeguata esperienza, consente di ridurre il trauma della parete addominale e la mobilizzazione epatica e può favorire la preservazione dei circoli collaterali, aspetti particolarmente vantaggiosi nei pazienti cirrotici (54). Il Southampton Consensus ha infatti consolidato il ruolo della laparoscopia nella chirurgia epatica e ne ha progressivamente esteso le indicazioni anche a resezioni tecnicamente più complesse, purché eseguite in centri esperti (54).

Rispetto alla chirurgia open, la resezione laparoscopica è stata associata a minori perdite ematiche, ridotta necessità trasfusionale, minore incidenza di alcune complicanze postoperatorie e degenza ospedaliera più breve, mantenendo risultati oncologici comparabili nei pazienti adeguatamente selezionati (50,54). I benefici risultano

particolarmente rilevanti nei pazienti con cirrosi, nei quali la riduzione del trauma chirurgico può contribuire a limitare ascite e scompenso epatico postoperatorio. La laparoscopia presenta tuttavia limiti legati alla ridotta libertà di movimento degli strumenti, alla complessità di alcune localizzazioni tumorali, alla presenza di aderenze conseguenti a precedenti interventi e alla significativa curva di apprendimento. La scelta tra approccio mininvasivo e open deve pertanto essere guidata dalla complessità della resezione, dalle caratteristiche del paziente e dall'esperienza del centro, senza compromettere la sicurezza o la radicalità oncologica (50,54).

Più recentemente, alla laparoscopia si è affiancata la chirurgia robotica, che condivide i principi della chirurgia mininvasiva ma offre alcuni vantaggi tecnici, tra cui visione tridimensionale ad alta definizione, maggiore articolazione degli strumenti, filtraggio del tremore e migliore ergonomia dell'operatore. Tali caratteristiche possono agevolare la dissezione e la sutura intracorporea e risultare particolarmente utili nelle resezioni di maggiore complessità (55). Nello studio propensity score-matched di Li et al., la chirurgia robotica ha mostrato risultati perioperatori e oncologici complessivamente comparabili alla laparoscopia, con un minore tasso di conversione alla chirurgia open ma tempi operatori più lunghi (55). Le evidenze disponibili non consentono tuttavia di affermare una superiorità oncologica generalizzata dell'approccio robotico rispetto a quello laparoscopico. La robotica rappresenta piuttosto un'ulteriore evoluzione della chirurgia mininvasiva, potenzialmente capace di ampliarne l'applicabilità a procedure tecnicamente complesse, ma il suo impiego deve essere valutato considerando esperienza del centro, caratteristiche della resezione, tempi operatori e risorse disponibili (55). Nel complesso, la progressiva diffusione degli approcci laparoscopico e robotico ha ampliato le possibilità della chirurgia resettiva dell'HCC, consentendo di perseguire la radicalità oncologica attraverso strategie sempre più orientate alla preservazione del parenchima e alla riduzione della morbilità perioperatoria (50,54,55).

1.7.2 Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rappresenta un trattamento a intento curativo dell'epatocarcinoma particolarmente indicato nei pazienti con HCC associato a cirrosi o a epatopatia avanzata, poiché consente di trattare contemporaneamente la neoplasia e la malattia epatica sottostante. La selezione dei candidati è fondamentale per garantire un adeguato beneficio oncologico e un impiego appropriato della limitata disponibilità di organi. Il principale riferimento storico è rappresentato dai criteri di Milano, introdotti da Mazzaferro et al. nel 1996, che identificano come candidabili al trapianto i pazienti con un singolo HCC di diametro ≤5 cm oppure fino a tre noduli, ciascuno di diametro ≤3 cm, in assenza di invasione macrovascolare e metastasi extraepatiche (58). Nello studio originale, l'applicazione di tali criteri consentiva di ottenere una sopravvivenza globale a 4 anni del 75%, dimostrando come un'accurata selezione dei pazienti potesse garantire risultati oncologici favorevoli dopo trapianto (58).

Sebbene i criteri di Milano rappresentino ancora uno dei principali riferimenti per la selezione dei candidati, nel tempo sono stati proposti modelli più estesi con l'obiettivo di individuare pazienti al di fuori di tali limiti anatomici che possano comunque ottenere un adeguato beneficio dal trapianto (60). Tra questi rientrano i criteri University of California San Francisco (UCSF), che comprendono un tumore singolo ≤6,5 cm oppure fino a tre noduli, ciascuno ≤4,5 cm, con diametro tumorale complessivo ≤8 cm. Un ulteriore modello è rappresentato dal criterio Up-to-7, secondo il quale la somma tra il numero dei noduli e il diametro, espresso in centimetri, della lesione maggiore non deve essere superiore a 7. L'ampliamento dei criteri di selezione riflette il progressivo superamento di una valutazione basata esclusivamente sulla morfologia tumorale e la crescente attenzione nei confronti della biologia della neoplasia (60).

In questa prospettiva, ai parametri anatomici sono stati progressivamente affiancati biomarcatori in grado di contribuire alla stima dell'aggressività tumorale e del rischio di recidiva post-trapianto. Tra questi, l'alfa-fetoproteina (AFP) rappresenta il marcatore maggiormente consolidato e valori persistentemente elevati sono associati a una biologia tumorale più aggressiva e a un maggiore rischio di recidiva (60). Sono stati inoltre studiati la des-γ-carbossi protrombina, o PIVKA-II, associata in particolare a invasività e

invasione vascolare, e il neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), quale possibile espressione della risposta infiammatoria sistemica. Questi parametri non sostituiscono necessariamente i criteri morfologici, ma possono integrarli consentendo una più accurata stratificazione del rischio e contribuendo all'identificazione dei pazienti con caratteristiche biologiche meno favorevoli (60).

Per i pazienti con HCC inizialmente al di fuori dei criteri accettati per il trapianto può essere presa in considerazione una strategia di downstaging, finalizzata a ridurre il carico tumorale fino a renderlo compatibile con i criteri previsti per l'accesso al trapianto. A tale scopo possono essere utilizzati differenti trattamenti locoregionali, tra cui chemioembolizzazione transarteriosa e tecniche ablative. Il downstaging assume inoltre un valore biologico, poiché una risposta tumorale favorevole e mantenuta nel tempo può contribuire a selezionare neoplasie caratterizzate da un comportamento meno aggressivo. Lo studio randomizzato XXL ha dimostrato che, in pazienti accuratamente selezionati con HCC inizialmente oltre i criteri convenzionali, un downstaging efficace seguito da trapianto può determinare un significativo beneficio di sopravvivenza rispetto alla prosecuzione dei soli trattamenti non trapiantologici (61).

Il trapianto rappresenta pertanto una strategia potenzialmente curativa capace di offrire un controllo simultaneo della neoplasia e dell'epatopatia sottostante, con risultati a lungo termine favorevoli nei pazienti adeguatamente selezionati. La sua applicabilità rimane tuttavia condizionata dalla disponibilità limitata di organi, dai tempi di permanenza in lista e dal rischio di progressione tumorale durante l'attesa. A ciò si aggiunge la possibilità di recidiva dell'HCC dopo trapianto, particolarmente rilevante nelle neoplasie caratterizzate da una biologia più aggressiva (59). La moderna selezione del candidato al trapianto tende quindi a integrare estensione anatomica, risposta ai trattamenti pre-trapianto e caratteristiche biologiche della neoplasia, con l'obiettivo di massimizzare il beneficio oncologico individuale garantendo al contempo un utilizzo appropriato degli organi disponibili (59,60).

1.7.3 Trattamenti locoregionali

Le terapie locoregionali rappresentano una componente fondamentale del trattamento dell'epatocarcinoma e comprendono un gruppo eterogeneo di procedure impiegabili in differenti stadi di malattia e con finalità diverse, dall'intento curativo al controllo tumorale, fino al bridging e al downstaging in previsione del trapianto. La scelta della metodica più appropriata dipende dalle caratteristiche della neoplasia, dalla funzione epatica, dalle condizioni generali del paziente, dalla localizzazione delle lesioni e dalla fattibilità tecnica del trattamento (43,44,62). In linea generale, le terapie locoregionali possono essere distinte in tecniche ablative, prevalentemente percutanee, e procedure transarteriose. Tra le prime rientrano principalmente l'ablazione con radiofrequenza (RFA) e l'ablazione a microonde (MWA), mentre metodiche quali l'iniezione percutanea di etanolo (PEI) e l'elettroporazione irreversibile (IRE) trovano indicazioni più selezionate. Le principali procedure transarteriose comprendono invece la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) e la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) (62,64).

Le tecniche ablative trovano la loro principale applicazione negli stadi iniziali dell'HCC e possono rappresentare un trattamento a intento curativo nei pazienti adeguatamente selezionati (43,44). La RFA determina la necrosi coagulativa del tessuto tumorale mediante l'erogazione, attraverso un elettrodo posizionato all'interno della lesione, di corrente elettrica alternata ad alta frequenza. La sua efficacia è maggiore nelle neoplasie di piccole dimensioni, mentre può essere ridotta in prossimità di vasi sanguigni di grosso calibro per il cosiddetto heat-sink effect, determinato dalla dispersione del calore attraverso il flusso ematico e responsabile di un'incompleta ablazione del tessuto tumorale (62). La MWA sfrutta invece l'energia elettromagnetica per produrre rapidamente temperature elevate all'interno della lesione e consente di ottenere volumi di ablazione più ampi in tempi più brevi, risultando inoltre meno influenzata dall'heat-sink effect. RFA e MWA rappresentano pertanto le principali tecniche ablative termiche, la cui scelta deve essere individualizzata in funzione delle dimensioni e della sede del tumore, dei rapporti con le strutture vascolari e biliari e dell'esperienza del centro (43,44,62).

Le metodiche ablative non termiche possono trovare applicazione quando le caratteristiche della lesione rendano meno favorevole l'utilizzo delle tecniche convenzionali. L'IRE determina la morte cellulare mediante impulsi elettrici che producono alterazioni irreversibili della permeabilità delle membrane cellulari, senza ricorrere direttamente all'effetto termico; ciò può rappresentare un vantaggio in alcune lesioni localizzate in prossimità di strutture anatomiche delicate, sebbene il suo impiego nell'HCC rimanga più limitato rispetto a RFA e MWA (62). La PEI, basata sull'iniezione intratumorale di etanolo, ha progressivamente perso rilevanza con la diffusione delle tecniche termiche, ma può conservare un ruolo in situazioni selezionate nelle quali RFA o MWA risultino tecnicamente difficili o potenzialmente rischiose (62).

Tra le procedure transarteriose, la TACE combina la somministrazione selettiva intra-arteriosa di agenti chemioterapici con l'embolizzazione dei vasi afferenti alla neoplasia, determinando un effetto citotossico associato all'ischemia tumorale. Essa rappresenta un trattamento di riferimento per pazienti selezionati con HCC in stadio intermedio, in presenza di funzione epatica conservata, flusso portale adeguato e possibilità di ottenere un accesso arterioso selettivo alle lesioni (43,44,62). La marcata eterogeneità dello stadio intermedio rende tuttavia necessaria un'attenta selezione dei candidati, evitando procedure ripetute nei pazienti nei quali la probabilità di ottenere un controllo tumorale significativo sia ridotta o il rischio di deterioramento della funzione epatica risulti elevato. La TACE può inoltre essere utilizzata in contesti differenti, come trattamento alternativo quando le strategie curative previste negli stadi iniziali non siano applicabili, oppure come terapia di bridging durante l'attesa del trapianto e come strategia di downstaging finalizzata a rendere eleggibili al trapianto pazienti inizialmente al di fuori dei criteri previsti (43,44,62).

La TARE, o radioembolizzazione transarteriosa, si basa invece sulla somministrazione selettiva attraverso l'arteria epatica di microsfere contenenti un radioisotopo, prevalentemente ittrio-90, che consente di erogare un'elevata dose di radiazioni direttamente al tessuto tumorale limitando l'esposizione del parenchima circostante (62). Il suo ruolo nell'HCC si è progressivamente ampliato e la metodica può essere considerata in pazienti accuratamente selezionati con malattia localizzata non suscettibile di resezione

o ablazione. In specifici contesti, la TARE può inoltre essere utilizzata come trattamento ponte verso una successiva strategia curativa e, attraverso la cosiddetta radiation lobectomy, può indurre contemporaneamente il controllo della neoplasia nel lobo trattato e l'ipertrofia compensatoria del parenchima controlaterale, favorendo in alcuni pazienti una successiva resezione (62). La scelta tra TACE e TARE non dipende pertanto esclusivamente dallo stadio BCLC, ma richiede la valutazione integrata di distribuzione e dimensioni della malattia, anatomia vascolare, funzione epatica, obiettivo terapeutico e competenze disponibili nel centro.

La valutazione radiologica della risposta alle terapie locoregionali presenta caratteristiche peculiari, poiché la riduzione delle dimensioni della lesione non rappresenta necessariamente il parametro più accurato dell'efficacia terapeutica. Per questo motivo sono stati introdotti i modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), che valutano la componente tumorale vitale sulla base delle aree che mantengono enhancement arterioso dopo il trattamento (63). Tale approccio permette di distinguere più adeguatamente il tessuto tumorale residuo o vitale dalle aree di necrosi indotte dalla terapia e risulta pertanto particolarmente appropriato nella valutazione della risposta dell'HCC ai trattamenti locoregionali. Nel complesso, le terapie locoregionali assumono finalità differenti lungo la storia clinica dell'HCC. Le tecniche ablative possono rappresentare trattamenti a intento curativo negli stadi iniziali, mentre le procedure transarteriose trovano un ruolo predominante nel controllo della malattia in pazienti selezionati e nelle strategie di bridging e downstaging (43,44,62,64). La loro efficacia può tuttavia essere condizionata dalle dimensioni e dalla localizzazione tumorale, dalla funzione epatica e dal rischio di persistenza o recidiva locale; inoltre, quando il trattamento viene eseguito senza una precedente biopsia, non è disponibile un campione tumorale per la caratterizzazione istologica e molecolare (64). L'evoluzione più recente delle terapie locoregionali è orientata verso una crescente personalizzazione della selezione dei pazienti e verso l'integrazione con altre modalità terapeutiche. In particolare, sono oggetto di crescente interesse le strategie che combinano differenti procedure locoregionali o associano trattamenti locoregionali a terapie sistemiche e

immunoterapia, con l'obiettivo di migliorare il controllo tumorale e ampliare le possibilità terapeutiche nei pazienti con HCC (62).

1.7.4 Terapie sistemiche

La terapia sistemica rappresenta il trattamento di riferimento nei pazienti con epatocarcinoma in stadio avanzato, in particolare in presenza di invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica, quando la funzione epatica e le condizioni generali consentano l'esecuzione di un trattamento oncologico attivo (28,43,44). Può inoltre trovare indicazione nei pazienti con malattia in stadio intermedio non suscettibile di trattamento locoregionale o che presenti progressione dopo tali procedure, evitando la reiterazione di trattamenti locoregionali inefficaci che potrebbero determinare un progressivo deterioramento della funzione epatica (43,44). La selezione del trattamento sistemico deve pertanto considerare congiuntamente estensione e caratteristiche della neoplasia, funzione epatica, performance status, comorbidità, rischio emorragico, eventuali controindicazioni all'immunoterapia e precedenti trattamenti ricevuti. Il trattamento sistemico dell'HCC ha subito negli ultimi anni una profonda evoluzione. La chemioterapia citotossica convenzionale ha mostrato un'efficacia limitata e non rappresenta uno standard terapeutico nella malattia avanzata. Un primo importante cambiamento è stato determinato dall'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare e, in particolare, di sorafenib, inibitore multichinasico che per primo ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza nell'HCC avanzato e ha rappresentato per molti anni il trattamento sistemico di riferimento (28,43). Successivamente sono stati introdotti altri inibitori multichinasici, tra cui lenvatinib in prima linea e regorafenib e cabozantinib nelle linee successive. Questi farmaci interferiscono con differenti vie di segnalazione coinvolte nella proliferazione tumorale e nell'angiogenesi. Tra le terapie antiangiogeniche trova inoltre impiego ramucirumab, anticorpo monoclonale diretto contro VEGFR-2, utilizzabile in pazienti precedentemente trattati e caratterizzati da concentrazioni di AFP $\geq$400 ng/ml (28,43). L'introduzione degli immune checkpoint inhibitors ha ulteriormente modificato il paradigma terapeutico, rendendo le combinazioni contenenti immunoterapia uno dei cardini del trattamento di prima linea dell'HCC avanzato (28,43,44). Tra queste,

l'associazione atezolizumab-bevacizumab combina l'inibizione di PD-L1 con il blocco dell'angiogenesi mediato dal VEGF. Lo studio randomizzato di fase III IMbrave150 ha dimostrato la superiorità di questa combinazione rispetto a sorafenib nei pazienti con HCC non resecabile e naïve alla terapia sistemica, con un significativo miglioramento della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da progressione e del tasso di risposta obiettiva (67). Nell'analisi aggiornata, la sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 19,2 mesi con atezolizumab-bevacizumab rispetto a 13,4 mesi con sorafenib, mentre la sopravvivenza libera da progressione mediana è stata rispettivamente di 6,9 e 4,3 mesi (67). L'attuale scenario di prima linea comprende tuttavia più strategie immunoterapiche. Oltre ad atezolizumab-bevacizumab, l'associazione tremelimumab-durvalumab rappresenta una consolidata opzione di prima linea; gli aggiornamenti più recenti del BCLC includono inoltre altre combinazioni immunoterapiche che hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza, tra cui nivolumab-ipilimumab e, in appropriati contesti, camrelizumab-rivoceranib (44). La scelta tra le diverse opzioni deve essere individualizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, della funzione epatica e del profilo di tossicità. In particolare, prima dell'impiego di atezolizumab-bevacizumab è necessaria un'attenta valutazione del rischio emorragico e delle varici gastroesofagee, in considerazione dell'attività antiangiogenica del bevacizumab. Nei pazienti nei quali le combinazioni immunoterapiche non siano appropriate possono essere considerate, in funzione delle specifiche controindicazioni, alternative quali sorafenib, lenvatinib o altri regimi sistemici raccomandati dalle linee guida (28,43,44). Il profilo di tossicità varia considerevolmente tra le differenti classi farmacologiche e rappresenta un elemento essenziale nella scelta e nel monitoraggio del trattamento. Gli inibitori multichinasici possono determinare eventi avversi quali sindrome mano-piede, diarrea, ipertensione arteriosa, fatigue e riduzione dell'appetito, mentre i farmaci ad attività antiangiogenica sono associati in particolare a ipertensione, proteinuria e rischio emorragico. Gli immune checkpoint inhibitors possono invece provocare eventi avversi immuno-mediati, che possono interessare diversi organi e comprendono epatite, colite, manifestazioni cutanee ed endocrinopatie (28,43). La comparsa di tossicità richiede una gestione specifica in relazione alla natura e alla gravità dell'evento e può determinare la

temporanea sospensione o l'interruzione definitiva del trattamento. Anche la scelta delle linee terapeutiche successive deve essere individualizzata, tenendo conto del trattamento precedentemente ricevuto, della progressione radiologica, della funzione epatica residua, del performance status, del profilo di progressione tumorale e della tollerabilità della precedente terapia (28,43,44). Dopo sorafenib sono disponibili evidenze consolidate per farmaci quali regorafenib nei pazienti che abbiano tollerato il precedente trattamento, cabozantinib e ramucirumab nei pazienti con AFP ≥400 ng/ml. La crescente disponibilità di combinazioni immunoterapiche in prima linea ha tuttavia reso più complessa la definizione delle sequenze successive: dopo progressione a una prima linea immune-based possono essere considerate diverse strategie, tra cui inibitori multichinasici e ulteriori opzioni immunoterapiche, ma la scelta deve essere adattata alle caratteristiche del singolo paziente e alle evidenze disponibili (28,44). La valutazione della risposta alla terapia sistemica viene effettuata mediante imaging radiologico e può avvalersi dei criteri RECIST 1.1, basati sulla variazione delle dimensioni delle lesioni target e sulla classificazione della risposta in completa, parziale, malattia stabile o progressione (65). Nell'HCC possono inoltre essere utilizzati criteri modificati, quali mRECIST, che considerano la componente tumorale vitale sulla base dell'enhancement arterioso e possono fornire informazioni complementari, soprattutto in relazione a trattamenti che determinano modificazioni della vitalità tumorale non immediatamente accompagnate da una significativa riduzione dimensionale (63,65). Nel complesso, l'evoluzione dalla terapia con singoli inibitori multichinasici alle moderne combinazioni immunoterapiche ha determinato un significativo miglioramento degli outcome dei pazienti con HCC avanzato. Lo studio IMbrave150 rappresenta uno dei passaggi fondamentali di questa evoluzione: atezolizumab-bevacizumab ha determinato una riduzione significativa del rischio di morte e di progressione rispetto a sorafenib e un incremento del tasso di risposta obiettiva, mantenendo il beneficio anche con un follow-up più prolungato (67). La crescente disponibilità di differenti strategie di prima e seconda linea rende oggi la terapia sistemica dell'HCC un percorso sempre più dinamico, nel quale la sequenza dei trattamenti deve essere definita sulla base dell'efficacia oncologica attesa, della funzione

epatica, delle caratteristiche individuali del paziente e della tollerabilità delle terapie precedentemente ricevute (28,43,44).

CAPITOLO 2. EPATOPATIA DISMETABOLICA

2.1 Epidemiologia

2.1.1. Evoluzione della nomenclatura: dalla NAFLD alla MASLD

La definizione delle epatopatie caratterizzate da accumulo di grasso nel fegato ha subito negli ultimi anni una significativa revisione, volta a superare alcuni limiti concettuali della tradizionale nomenclatura. Il termine *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), utilizzato per decenni per identificare uno spettro di condizioni comprese tra la steatosi semplice e la steatoepatite non alcolica (NASH), fino alla fibrosi e alla cirrosi, si fondava infatti prevalentemente su un criterio di esclusione, definendo la malattia attraverso l'assenza di un consumo significativo di alcol e di altre cause note di steatosi epatica. Tale impostazione non rifletteva adeguatamente il ruolo centrale della disfunzione metabolica nella patogenesi della malattia e, inoltre, i termini "non-alcoholic" e "fatty" sono stati considerati potenzialmente stigmatizzanti (68). Nel 2023, un processo internazionale di consenso multisocietario condotto mediante metodologia Delphi ha pertanto introdotto il termine ombrello *steatotic liver disease* (SLD) e sostituito la precedente denominazione NAFLD con *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD). La MASLD viene definita dalla presenza di steatosi epatica associata ad almeno uno dei cinque fattori di rischio cardiometabolico individuati dal consensus, ponendo quindi la disfunzione metabolica al centro della definizione della malattia. Contestualmente, la precedente NASH è stata rinominata *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), mentre è stata introdotta la categoria *MetALD* per identificare i pazienti nei quali la disfunzione metabolica coesiste con un consumo di alcol superiore alle soglie previste per la MASLD ma inferiore a quelle proprie dell'epatopatia alcol-correlata (68). Questa nuova classificazione è stata successivamente recepita dalle linee guida congiunte EASL–EASD–EASO del 2024, che riconoscono nella MASLD uno spettro clinico-

patologico comprendente steatosi, MASH, fibrosi, cirrosi e carcinoma epatocellulare MASH-correlato (69). Il passaggio da NAFLD a MASLD rappresenta pertanto non soltanto un cambiamento terminologico, ma soprattutto una ridefinizione eziopatogenetica della malattia, maggiormente coerente con la stretta associazione tra danno epatico, obesità, diabete mellito di tipo 2 e altri fattori di rischio cardiometabolico.

2.1.2 Fattori di rischio ed epidemiologia

La malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica rappresenta oggi una delle più diffuse patologie epatiche croniche a livello mondiale e la sua prevalenza ha mostrato un incremento sostanziale nelle ultime decadi, parallelamente alla crescente diffusione di obesità, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica. Una delle prime grandi metanalisi condotte su oltre 8,5 milioni di soggetti aveva stimato una prevalenza globale della NAFLD pari al 25,24% (IC 95%: 22,10–28,65%), evidenziando inoltre rilevanti differenze geografiche, con valori più elevati in Medio Oriente e Sud America (70). Stime più recenti hanno tuttavia documentato un ulteriore e significativo aumento del burden della malattia: una revisione sistematica comprendente oltre 9 milioni di individui ha riportato una prevalenza globale complessiva della NAFLD pari al 30,05%, con un incremento di circa il 50% tra il periodo 1990–2006 e il 2016–2019, quando la prevalenza stimata ha raggiunto il 38,0% (71). Tali dati assumono particolare rilevanza alla luce della nuova classificazione: una recente metanalisi basata sui criteri MASLD ha infatti stimato una prevalenza globale della malattia pari al 33,6%, confermandone l'enorme impatto sulla popolazione generale (72). La stretta associazione con i principali fattori di rischio cardiometabolico costituisce uno degli elementi caratterizzanti della MASLD. Già nella metanalisi di Younossi et al., tra i pazienti con NAFLD risultavano particolarmente frequenti obesità, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa e sindrome metabolica (70). Queste condizioni non rappresentano semplicemente comorbidità concomitanti, ma identificano il contesto clinico nel quale la malattia si sviluppa e contribuiscono a definirne il crescente impatto epidemiologico. La progressiva espansione della MASLD deve pertanto essere interpretata nel quadro della più ampia epidemia globale di obesità e alterazioni metaboliche, configurando una

transizione epidemiologica destinata ad assumere un ruolo sempre maggiore anche nell'eziologia delle forme avanzate di epatopatia cronica e, conseguentemente, nella popolazione di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico.

2.2 Patogenesi e progressione della MASLD: dalla steatosi alla fibrosi avanzata

2.2.1 Meccanismi patogenetici del danno epatico dismetabolico

La patogenesi della MASLD è complessa e multifattoriale e deriva dall'interazione tra alterazioni metaboliche sistemiche, predisposizione genetica e fattori ambientali. Un ruolo centrale è svolto dall'insulino-resistenza, che determina un aumento della lipolisi nel tessuto adiposo e del flusso di acidi grassi liberi verso il fegato, cui si associano un incremento della lipogenesi de novo e un'alterata gestione intraepatica dei lipidi. Quando tali meccanismi superano la capacità dell'epatocita di immagazzinare o metabolizzare gli acidi grassi, si determina l'accumulo di specie lipidiche potenzialmente tossiche e l'instaurarsi di lipotossicità, stress del reticolo endoplasmatico e disfunzione mitocondriale (69,73). Il danno epatico non dipende pertanto dalla semplice presenza di steatosi, ma dall'interazione dinamica tra alterazioni metaboliche, tessuto adiposo, microbiota intestinale, fattori genetici e risposta individuale dell'ospite, che condiziona l'evoluzione della malattia (69).

2.2.2 Dalla steatosi alla steatoepatite: infiammazione e danno epatocellulare

La progressione dalla steatosi alla metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) è caratterizzata dalla comparsa di danno epatocellulare e infiammazione. La lipotossicità e lo stress ossidativo favoriscono la disfunzione e la morte degli epatociti, con conseguente rilascio di segnali di danno capaci di attivare le cellule immunitarie residenti e reclutare ulteriori cellule infiammatorie. Si instaura così una risposta

infiammatoria cronica che, associata all'alterata capacità rigenerativa degli epatociti, contribuisce al mantenimento e alla progressione del danno epatico (73,74). Dal punto di vista istologico, la MASH si distingue dalla semplice steatosi per la presenza di steatosi associata a infiammazione lobulare e ballooning epatocellulare, con o senza fibrosi (69).

2.2.3 Fibrogenesi e progressione verso la cirrosi

La persistenza del danno epatocellulare e dell'infiammazione determina progressivamente l'attivazione dei meccanismi fibrogenetici. In questo processo assumono un ruolo centrale le cellule stellate epatiche che, in risposta ai segnali provenienti dagli epatociti danneggiati e dalle cellule infiammatorie, acquisiscono un fenotipo miofibroblastico e producono quantità crescenti di matrice extracellulare (75). La deposizione progressiva di tessuto fibroso altera l'architettura epatica e può evolvere attraverso stadi successivi fino alla fibrosi avanzata e alla cirrosi. Tra le diverse caratteristiche istologiche della malattia, il grado di fibrosi rappresenta il principale determinante della prognosi epatica e del rischio di complicanze; la sua progressione costituisce pertanto il passaggio fondamentale verso le forme avanzate di MASLD, associate a insufficienza epatica e a un aumentato rischio di carcinoma epatocellulare (69,75).

2.3 Sviluppo dell'epatocarcinoma associato a epatopatia dismetabolica

2.3.1 Transizione eziologica e caratteristiche dell'epatocarcinoma associato all'epatopatia dismetabolica

L'epidemiologia dell'epatocarcinoma (HCC) sta attraversando una progressiva transizione eziologica, caratterizzata dalla riduzione del peso relativo delle epatopatie virali e dalla crescente rilevanza delle forme associate a disfunzione metabolica.

Storicamente, le infezioni croniche da virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) hanno rappresentato i principali fattori eziologici dell'HCC e continuano tuttora a determinarne una quota rilevante a livello mondiale, soprattutto nelle aree geografiche ad elevata prevalenza di epatite virale. Tuttavia, l'introduzione della vaccinazione contro l'HBV, il miglioramento delle strategie di prevenzione e la disponibilità di terapie antivirali altamente efficaci hanno progressivamente modificato questo scenario. Parallelamente, il rapido incremento della prevalenza di obesità, diabete mellito di tipo 2 e delle altre condizioni associate a disfunzione metabolica ha determinato una crescente diffusione della MASLD, oggi tra le principali cause di epatopatia cronica a livello globale (76). La concomitanza di questi fenomeni sta modificando la distribuzione relativa delle eziologie dell'HCC: mentre nelle popolazioni in cui sono ampiamente disponibili efficaci strategie preventive e terapeutiche si osserva una riduzione del peso delle forme virus-correlate, gli HCC associati a epatopatia dismetabolica rappresentano una componente progressivamente crescente del burden complessivo della neoplasia (76). Questa transizione non deve essere interpretata come una sostituzione dell'eziologia virale con quella metabolica, ma come una progressiva modificazione del loro peso relativo, con rilevanti differenze geografiche. HBV e HCV continuano infatti a rappresentare cause predominanti di HCC in numerose regioni del mondo, mentre nei Paesi occidentali la riduzione delle forme virus-correlate si accompagna a una crescente rappresentazione delle eziologie non virali e, in particolare, di quelle associate a disfunzione metabolica. I dati epidemiologici globali evidenziano questa evoluzione: tra il 1990 e il 2019 la quota di HCC attribuita all'HBV si è ridotta da oltre la metà dei casi a circa il 42%, mentre è parallelamente aumentato il contributo relativo delle eziologie non virali (80). Il fenomeno risulta particolarmente rilevante per l'HCV nei Paesi nei quali l'introduzione degli antivirali ad azione diretta ha determinato una sostanziale riduzione della progressione della malattia epatica e delle sue complicanze. In direzione opposta agisce invece la crescente diffusione della MASLD, che amplia progressivamente la popolazione esposta al rischio di sviluppare HCC. In tale contesto, NAFLD/MASLD è stata identificata come una delle eziologie dell'HCC con il più rapido incremento negli Stati Uniti e in diversi Paesi europei, e il suo contributo al burden della neoplasia è destinato

ad aumentare ulteriormente nei prossimi decenni (76,80). La crescente rilevanza epidemiologica dell'HCC dismetabolico emerge anche analizzandone la frequenza all'interno delle popolazioni affette dalla neoplasia. In una revisione sistematica e metanalisi comprendente 61 studi e 94.636 pazienti con HCC, la quota complessiva di neoplasie attribuibili a NAFLD è risultata pari al 15,1%, sebbene con un'ampia eterogeneità geografica e tra le popolazioni considerate (77). Questo valore deve essere interpretato nell'ambito di un fenomeno epidemiologico dinamico, poiché riunisce studi condotti in periodi e contesti differenti e non descrive pienamente il progressivo aumento della componente metabolica osservato negli anni più recenti. Tale evoluzione trova conferma nei dati longitudinali: in una recente analisi di popolazione condotta nei Paesi Bassi su 6.526 pazienti con nuova diagnosi di HCC tra il 2014 e il 2022, l'HCC associato a MASLD ha mostrato il maggiore incremento temporale tra le eziologie considerate, con una variazione percentuale media annua dell'8,3% (81). Questi dati documentano come la crescente associazione tra HCC ed epatopatia dismetabolica non rifletta soltanto l'elevata prevalenza della MASLD nella popolazione generale, ma costituisca un cambiamento progressivamente osservabile nella composizione eziologica della popolazione affetta da HCC. Oltre alla sua crescente frequenza, l'HCC associato a epatopatia dismetabolica presenta alcune caratteristiche epidemiologiche e cliniche che lo distinguono dalle forme tradizionalmente correlate alle epatopatie virali. Una delle più rilevanti è la possibilità di insorgenza in assenza di cirrosi. Nella metanalisi di Tan et al., il 38,5% dei pazienti con HCC associato a NAFLD non presentava cirrosi, rispetto al 14,6% dei pazienti con HCC correlato ad altre eziologie (77). La cirrosi e la fibrosi avanzata rimangono i principali determinanti del rischio individuale di HCC anche nell'ambito della MASLD; tuttavia, l'elevatissima prevalenza dell'epatopatia dismetabolica nella popolazione generale rende epidemiologicamente rilevante anche il numero assoluto di neoplasie che insorgono in assenza di cirrosi (76,78). Ne deriva un modello di epatocarcinogenesi almeno in parte differente da quello classicamente osservato nelle epatopatie croniche avanzate, nel quale la presenza di cirrosi non costituisce un requisito indispensabile per lo sviluppo della neoplasia. L'insorgenza dell'HCC su fegato non cirrotico presenta inoltre importanti conseguenze sul

riconoscimento precoce della malattia. I programmi di sorveglianza dell'HCC sono infatti rivolti prevalentemente alle popolazioni ad alto rischio chiaramente identificabili, mentre non è attualmente indicata una sorveglianza sistematica dell'intera popolazione affetta da MASLD in assenza di cirrosi. Coerentemente con questo aspetto, i pazienti con HCC associato a NAFLD/MASLD risultano meno frequentemente sottoposti a sorveglianza rispetto a quelli con HCC di altra eziologia. Nella metanalisi di Tan et al., soltanto il 32,8% dei pazienti con HCC-NAFLD era inserito in programmi di sorveglianza, rispetto al 55,7% dei pazienti con HCC di altra origine (77). La minore probabilità di essere sottoposti a controlli periodici può contribuire a una diagnosi incidentale e alla presentazione con neoplasie di dimensioni maggiori o con un maggiore carico tumorale al momento dell'identificazione, soprattutto nei pazienti senza cirrosi (77,79). La possibilità di insorgenza in assenza di cirrosi determina tuttavia una caratteristica apparentemente contrapposta: nonostante una diagnosi potenzialmente più tardiva dal punto di vista oncologico, una quota dei pazienti con HCC dismetabolico può presentare al momento della diagnosi una funzione epatica relativamente conservata e una maggiore riserva funzionale rispetto ai pazienti nei quali la neoplasia insorge nel contesto di una cirrosi avanzata (77,79). L'HCC associato a MASLD può pertanto presentarsi con una peculiare combinazione di maggiore burden tumorale alla diagnosi e migliore conservazione della funzione epatica, soprattutto nei casi insorti su fegato non cirrotico. Questa caratteristica assume particolare rilevanza ai fini delle possibilità terapeutiche e contribuisce a differenziare ulteriormente l'HCC dismetabolico dalle forme sviluppatesi nel contesto delle epatopatie croniche avanzate. Nel complesso, l'incremento dell'HCC associato a MASLD si inserisce in una più ampia trasformazione dell'epidemiologia della neoplasia epatica. Alla persistente rilevanza delle epatiti virali a livello mondiale si affianca una progressiva crescita delle forme associate a disfunzione metabolica, particolarmente evidente nei Paesi occidentali e destinata verosimilmente ad acquisire ulteriore importanza con la diffusione della MASLD nella popolazione generale (76,80,81). La crescente frequenza di HCC dismetabolico, la possibilità di sviluppo in assenza di cirrosi, la minore inclusione nei programmi di sorveglianza e la conseguente differente modalità di presentazione della neoplasia delineano pertanto un quadro

epidemiologico distinto rispetto al modello tradizionalmente dominato dalle epatopatie virali. La transizione eziologica dell'HCC rappresenta quindi non soltanto una variazione nella distribuzione dei suoi fattori di rischio, ma un cambiamento sostanziale delle condizioni epatiche nelle quali la neoplasia viene diagnosticata, con conseguenze rilevanti sulle successive possibilità di trattamento.

2.3.2 Meccanismi di epatocarcinogenesi nell'epatopatia dismetabolica

Lo sviluppo dell'epatocarcinoma nel contesto dell'epatopatia dismetabolica rappresenta l'esito di un processo multifattoriale nel quale alterazioni metaboliche, infiammazione cronica, stress ossidativo e modificazioni del microambiente epatico concorrono progressivamente alla trasformazione neoplastica degli epatociti. L'insulino-resistenza, elemento centrale della MASLD, determina iperinsulinemia e un aumento del flusso di acidi grassi verso il fegato, favorendo lipogenesi de novo e accumulo di specie lipidiche potenzialmente tossiche. La conseguente lipotossicità induce disfunzione mitocondriale, stress del reticolo endoplasmatico e produzione di specie reattive dell'ossigeno, creando un ambiente caratterizzato da danno cellulare persistente e stress genotossico (80,81). L'iperinsulinemia può inoltre favorire l'attivazione delle vie di segnalazione dell'insulina e dell'IGF-1, promuovendo proliferazione e sopravvivenza cellulare e contribuendo così alla creazione di un ambiente favorevole alla carcinogenesi (80). A questi fenomeni si associa una risposta infiammatoria cronica, sostenuta sia dal danno degli epatociti sia dalla disfunzione del tessuto adiposo. L'alterata secrezione di adipochine e la produzione di mediatori pro-infiammatori, tra cui TNF-α e IL-6, contribuiscono all'attivazione delle cellule di Kupffer e di altre popolazioni immunitarie intraepatiche, mantenendo uno stato di infiammazione persistente (80,69). La ripetuta successione di danno, morte e rigenerazione epatocellulare aumenta nel tempo la pressione proliferativa sugli epatociti residui e, insieme al danno ossidativo al DNA, favorisce l'accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche capaci di conferire un vantaggio clonale alle cellule trasformate. Parallelamente, la fibrogenesi modifica progressivamente l'architettura e il

microambiente epatico, contribuendo alla formazione di un contesto favorevole alla proliferazione neoplastica (80). L'epatocarcinogenesi associata a MASLD non è tuttavia riconducibile esclusivamente alla sequenza lineare steatoepatite–fibrosi–cirrosi–HCC. Fattori genetici dell'ospite, alterazioni dell'immunità e modificazioni dell'asse intestino-fegato possono infatti contribuire al rischio oncologico indipendentemente dalla presenza di cirrosi avanzata (80,76). Varianti genetiche coinvolte nel metabolismo lipidico, tra cui quelle dei geni PNPLA3 e TM6SF2, sono state associate alla progressione della malattia epatica e a un aumentato rischio di HCC, mentre alterazioni del microbiota intestinale e della permeabilità della barriera intestinale possono favorire l'esposizione epatica a prodotti microbici e metaboliti in grado di modulare infiammazione e risposta immunitaria (80,76). L'interazione tra questi molteplici fattori contribuisce a spiegare una delle peculiarità dell'HCC associato a epatopatia dismetabolica, ovvero la possibilità di sviluppo della neoplasia anche in assenza di cirrosi, pur rimanendo la fibrosi avanzata il principale determinante del rischio oncologico (69,76). L'HCC dismetabolico deve pertanto essere interpretato come il risultato dell'interazione tra danno metabolico sistemico, vulnerabilità individuale e progressiva alterazione del microambiente epatico, piuttosto che come la sola conseguenza terminale della cirrosi.

2.4 Implicazioni dell'eziologia dismetabolica sulla gestione chirurgica dell'epatocarcinoma

2.4.1 Evoluzione del profilo del paziente candidato a resezione epatica

Il progressivo cambiamento dell'eziologia dell'epatopatia sottostante all'epatocarcinoma ha determinato una parallela evoluzione del profilo clinico del paziente candidato a resezione epatica. Se tradizionalmente la chirurgia dell'HCC si è confrontata prevalentemente con pazienti affetti da epatopatia cronica virale e cirrosi, la crescente incidenza dell'HCC associato a MASLD ha introdotto una popolazione caratterizzata da

un differente equilibrio tra rischio epatico e rischio sistemico. I pazienti con HCC dismetabolico sottoposti a resezione tendono infatti a essere più anziani e a presentare con maggiore frequenza obesità, diabete mellito, ipertensione, dislipidemia e patologie cardiovascolari, rendendo la valutazione delle comorbidità cardiometaboliche una componente essenziale della selezione chirurgica (28,79). Le più recenti linee guida EASL sull'HCC sottolineano pertanto la necessità, nei pazienti con MASLD o sindrome metabolica candidati a resezione, di integrare la tradizionale valutazione della funzione epatica e del futuro fegato residuo con un'accurata stratificazione del rischio metabolico e cardiovascolare e con l'ottimizzazione preoperatoria dei fattori di rischio modificabili (28). Parallelamente, l'HCC associato a epatopatia dismetabolica presenta una peculiarità di particolare rilevanza chirurgica: una quota significativa dei tumori insorge in assenza di cirrosi. Ciò modifica profondamente il contesto nel quale viene valutata la resecabilità, poiché il paziente può presentare una funzione epatica relativamente conservata e una minore compromissione del parenchima rispetto a quanto tradizionalmente osservato nell'HCC virus-correlato (79,82). In uno studio comparativo di pazienti sottoposti a resezione, gli HCC associati a NAFLD/NASH mostravano infatti una minore prevalenza di fibrosi del fegato sottostante e valori più elevati di piastrine rispetto alle altre eziologie; al contempo, i tumori erano più frequentemente di dimensioni superiori a 5 cm (82). Tale presentazione può essere ricondotta, almeno in parte, alla minore inclusione dei pazienti non cirrotici nei programmi di sorveglianza e determina una situazione apparentemente paradossale: una neoplasia talvolta diagnosticata con maggiore burden tumorale può presentarsi in un fegato dotato di una riserva funzionale tale da consentire resezioni più estese (79,82). Coerentemente, le linee guida EASL indicano la resezione epatica come trattamento di scelta per l'HCC singolo insorto su fegato non cirrotico, quando tecnicamente resecabile (28). Il nuovo candidato alla resezione epatica si caratterizza quindi per una diversa distribuzione dei fattori che determinano il rischio operatorio: alla potenziale maggiore preservazione della funzione epatica si contrappone un più elevato burden di comorbidità sistemiche e metaboliche. Tale aspetto assume particolare rilievo poiché la presenza di MASLD o sindrome metabolica è stata associata a una maggiore morbilità perioperatoria dopo epatectomia, pur in presenza di risultati oncologici a lungo

termine generalmente comparabili, e in alcuni studi favorevoli, rispetto alle altre eziologie (28,83). Il cambiamento eziologico dell'HCC impone pertanto un'evoluzione della selezione chirurgica, che non può più essere fondata prevalentemente sulla sola gravità dell'epatopatia e sull'estensione della neoplasia, ma deve derivare da una valutazione multiparametrica nella quale funzione epatica, caratteristiche tumorali, composizione e qualità del parenchima, comorbidità cardiometaboliche e performance status concorrono alla definizione individuale del rischio e del beneficio della resezione (28).

2.4.2 Selezione del paziente e valutazione del rischio chirurgico nell'epatocarcinoma dismetabolico

La selezione del paziente candidato a resezione epatica rappresenta un momento cruciale nella gestione dell'epatocarcinoma associato a epatopatia dismetabolica. In questo contesto, come riportato in precedenza, la valutazione della resecabilità non può essere limitata alle caratteristiche anatomiche della neoplasia, ma deve integrare la funzione e la qualità del parenchima epatico, l'estensione dell'intervento previsto e il profilo di rischio generale del paziente. Tale principio assume particolare rilevanza nella MASLD, nella quale una funzione epatica relativamente conservata può coesistere con steatosi, fibrosi di grado variabile e un rilevante carico di comorbidità metaboliche e cardiovascolari. Le linee guida EASL 2025 raccomandano pertanto una valutazione preoperatoria che consideri funzione epatica, presenza di ipertensione portale, estensione della resezione, volume e funzione del futuro fegato residuo (future liver remnant, FLR), performance status e comorbidità (28). Un primo elemento fondamentale è rappresentato dalla presenza e dalla gravità dell'epatopatia sottostante. Nei pazienti con HCC insorto su fegato non cirrotico, la resezione costituisce il trattamento di scelta quando tecnicamente e oncologicamente praticabile (28,84), aspetto particolarmente rilevante nell'eziologia dismetabolica, nella quale una quota significativa di HCC può svilupparsi in assenza di cirrosi. Nel paziente cirrotico, al contrario, la decisione chirurgica richiede una valutazione più rigorosa della riserva funzionale. Alla classificazione Child-Pugh possono essere affiancati MELD e ALBI score, mentre le EASL raccomandano di includere nella

valutazione dei candidati alla resezione almeno la volumetria epatica, il test di ritenzione del verde di indocianina e un parametro laboratoristico composito; qualora sia prevista un'epatectomia maggiore, può essere aggiunta una valutazione funzionale mediante scintigrafia epatica (28). Un ulteriore parametro determinante è rappresentato dall'ipertensione portale clinicamente significativa (clinically significant portal hypertension, CSPH), definita emodinamicamente da un gradiente pressorio venoso epatico (HVPG) ≥10 mmHg e associata a un maggiore rischio di insufficienza epatica postoperatoria (84). In assenza della misurazione diretta dell'HVPG, elementi clinici quali ascite e varici porto-sistemiche e una ridotta conta piastrinica possono contribuire alla valutazione indiretta (84). Le indicazioni più recenti hanno tuttavia superato una concezione rigidamente dicotomica dell'ipertensione portale come controindicazione assoluta alla chirurgia: secondo le EASL, la CSPH deve essere interpretata nell'ambito di una valutazione complessiva che consideri anche funzione epatica ed estensione della resezione. In pazienti accuratamente selezionati, la presenza di CSPH o di cirrosi Child-Pugh B non costituisce infatti una controindicazione assoluta a resezioni limitate eseguite mediante approccio mininvasivo, mentre rappresenta una controindicazione alle resezioni maggiori (28). Parallelamente alla funzione epatica globale, assume un ruolo centrale la valutazione del FLR. La volumetria mediante TC o RM consente di stimare la quantità di parenchima che verrà preservata dopo l'intervento; tuttavia, nel paziente dismetabolico il dato quantitativo deve essere interpretato alla luce della qualità del tessuto residuo. Un fegato steatosico o steatoepatitico può infatti presentare una capacità funzionale e rigenerativa inferiore rispetto a un parenchima sano. Una metanalisi sulla chirurgia epatica maggiore ha evidenziato un incremento della morbilità postoperatoria nei pazienti con steatosi, particolarmente marcato in presenza di un interessamento pari o superiore al 30% del parenchima (85). La pianificazione chirurgica deve pertanto mirare non soltanto a preservare un volume epatico sufficiente, ma soprattutto a garantire un FLR funzionalmente adeguato, riducendo il rischio di post-hepatectomy liver failure (PHLF). Nei casi in cui il volume residuo previsto sia insufficiente possono essere considerate strategie parenchyma-sparing o, quando indicato, procedure preoperatorie volte a indurre ipertrofia del fegato residuo, come l'embolizzazione portale (28,84). Nell'HCC

dismetabolico la valutazione del rischio chirurgico deve inoltre estendersi oltre il fegato. Le EASL 2025 formulano una raccomandazione specifica per i pazienti con HCC resecabile associato a MASLD e/o sindrome metabolica, indicando un'accurata valutazione preoperatoria delle condizioni metaboliche e l'ottimizzazione dei fattori di rischio modificabili (28). Tale indicazione deriva dall'osservazione che questi pazienti, pur potendo presentare risultati di sopravvivenza a lungo termine comparabili o talvolta favorevoli rispetto alle eziologie virali, sono esposti a una maggiore morbilità perioperatoria. In un'analisi comprendente 2.927 epatectomie maggiori, la morbilità maggiore dopo propensity score matching è risultata pari al 32% nei pazienti con MASLD rispetto al 24% nei pazienti senza MASLD (28). La presenza di una buona riserva epatica non deve pertanto essere interpretata come sinonimo di basso rischio operatorio complessivo. La valutazione preoperatoria deve quindi comprendere un'attenta caratterizzazione di obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia e patologia cardiovascolare, accompagnata, quando necessario, dall'ottimizzazione delle condizioni modificabili (28). In questa prospettiva assumono rilievo anche la valutazione nutrizionale e funzionale e, nei pazienti a maggiore rischio, programmi di prehabilitation basati sull'esercizio fisico e sull'ottimizzazione dello stato nutrizionale, come previsto dalle raccomandazioni ERAS per la chirurgia epatica (86). La crescente diffusione dell'eziologia dismetabolica richiede quindi un modello di selezione sempre più individualizzato e multiparametrico, finalizzato a ottenere la radicalità oncologica preservando al contempo la sicurezza perioperatoria.

2.4.3 Outcome della resezione epatica nell'epatocarcinoma dismetabolico: ruolo della chirurgia mininvasiva

La resezione epatica rappresenta una delle principali opzioni terapeutiche a intento curativo nell'epatocarcinoma associato a epatopatia dismetabolica, soprattutto in presenza di malattia localizzata e di un'adeguata riserva funzionale epatica. L'incremento dell'HCC associato a MASLD ha tuttavia introdotto nella pratica chirurgica una popolazione con caratteristiche differenti rispetto a quella tradizionalmente affetta da epatopatia virale.

Questa apparente contrapposizione tra maggiore rischio sistemico e migliore riserva epatica si riflette anche sugli outcome della resezione, rendendo necessaria una valutazione distinta dei risultati perioperatori e di quelli oncologici a lungo termine. Per quanto riguarda gli outcome perioperatori, le evidenze disponibili non sono completamente univoche. In uno studio multicentrico comprendente 1.483 pazienti sottoposti a resezione epatica, di cui 96 con NAFLD-HCC, la morbilità e la mortalità perioperatorie non differivano significativamente rispetto ai pazienti con HCC correlato a HBV, nonostante i pazienti con NAFLD fossero più frequentemente sovrappeso e presentassero tumori di maggiori dimensioni; parallelamente, risultavano meno frequentemente cirrotici e mostravano una migliore funzione epatica (87). Altri studi hanno tuttavia evidenziato una maggiore incidenza di complicanze nei pazienti con disfunzione metabolica. In una coorte di 936 pazienti sottoposti a resezione radicale per HCC, la presenza di MAFLD, riscontrata in 201 casi, risultava indipendentemente associata a un incremento delle complicanze postoperatorie, incluse quelle maggiori e infettive, con un rischio particolarmente evidente nei pazienti affetti anche da diabete mellito di tipo 2 (88). Tali risultati confermano come l'eziologia dismetabolica richieda un'accurata selezione preoperatoria e una particolare attenzione alla gestione del rischio metabolico e cardiovascolare. Più omogenei appaiono i risultati relativi agli outcome oncologici a lungo termine. Le differenze cliniche che caratterizzano il paziente con MASLD-HCC non sembrano tradursi in una riduzione della sopravvivenza dopo resezione. Una recente revisione sistematica con metanalisi, comprendente complessivamente 7.383 pazienti sottoposti a resezione per HCC, di cui 2.192 con MAFLD/MASLD, non ha evidenziato un impatto significativo dell'eziologia metabolica né sulla overall survival (HR 0,93; IC 95% 0,69–1,26) né sulla recurrence-free survival (HR 0,98; IC 95% 0,86–1,13) (89). Questi risultati sono coerenti con precedenti studi comparativi che hanno documentato una sopravvivenza e un controllo della recidiva sostanzialmente comparabili tra HCC dismetabolico e HCC di altra eziologia dopo resezione curativa (87). La presenza di MASLD non sembra pertanto compromettere di per sé l'efficacia oncologica della chirurgia, purché il paziente venga adeguatamente selezionato. Parallelamente al cambiamento del profilo eziologico dell'HCC, la chirurgia

epatica ha conosciuto una progressiva diffusione degli approcci mininvasivi, inizialmente laparoscopici e, più recentemente, robotici. Le linee guida EASL 2025 raccomandano che, nei centri adeguatamente specializzati, la resezione epatica venga eseguita mediante approccio laparoscopico o mininvasivo ogniqualvolta fattibile, in particolare per le neoplasie superficiali e localizzate nei segmenti antero-laterali (28). Rispetto alla chirurgia open, la resezione laparoscopica è associata, nei pazienti opportunamente selezionati, a una riduzione delle perdite ematiche, della morbilità postoperatoria e della durata della degenza, mantenendo risultati oncologici comparabili (28). I vantaggi della minore invasività possono assumere particolare interesse nel paziente dismetabolico, frequentemente gravato da obesità e comorbidità cardiometaboliche; al tempo stesso, la steatosi, l'adiposità viscerale e le caratteristiche del parenchima possono aumentare la complessità tecnica dell'intervento. L'indicazione alla mininvasiva deve quindi essere individualizzata sulla base delle caratteristiche del tumore, della qualità del fegato e dell'esperienza del centro. Evidenze specifiche sull'HCC associato a NAFLD supportano l'applicabilità di tale strategia. In uno studio retrospettivo comprendente 210 pazienti sottoposti a resezione per NAFLD-HCC, il confronto mediante propensity score matching ha identificato 46 coppie di pazienti trattati con approccio laparoscopico o open (90). La laparoscopia si associava a una minore incidenza complessiva di complicanze postoperatorie rispetto alla chirurgia open (11% vs 28%; p=0,036), a una marcata riduzione delle perdite ematiche (54 vs 415 mL; p<0,001), a una minore necessità di trasfusioni (4,4% vs 22%; p=0,013) e a una degenza postoperatoria più breve (6 vs 9 giorni; p<0,001). Non emergevano invece differenze significative nella recurrence-free survival o nella overall survival, suggerendo che i benefici perioperatori dell'approccio laparoscopico possano essere ottenuti senza compromettere la radicalità oncologica (90). In un'ulteriore casistica di 887 pazienti sottoposti a resezione laparoscopica, di cui 140 con MAFLD-HCC, dopo aggiustamento mediante inverse probability of treatment weighting i pazienti dismetabolici presentavano una perdita ematica lievemente maggiore, ma tassi di complicanze, recupero postoperatorio e sopravvivenza a lungo termine comparabili ai pazienti senza MAFLD (91). Il ruolo della chirurgia mininvasiva assume inoltre particolare rilevanza nei pazienti con epatopatia più avanzata. Le EASL

sottolineano infatti come la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa o di cirrosi Child-Pugh B non costituisca necessariamente una controindicazione assoluta a resezioni limitate eseguite con tecnica mininvasiva, purché il paziente sia accuratamente selezionato; tali condizioni rimangono invece controindicazioni alle resezioni maggiori (28). L'approccio laparoscopico o robotico può quindi contribuire ad ampliare, in centri esperti, le possibilità di trattamento chirurgico di pazienti tradizionalmente considerati ad alto rischio, pur senza sostituire la necessità di una rigorosa valutazione della funzione epatica, dell'ipertensione portale e del futuro fegato residuo. Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che l'HCC associato a epatopatia dismetabolica può essere trattato mediante resezione con risultati oncologici almeno comparabili a quelli osservati nelle altre eziologie, sebbene il maggiore carico di comorbidità possa condizionare il rischio perioperatorio. In questo scenario, la chirurgia mininvasiva rappresenta un'evoluzione particolarmente rilevante della strategia resettiva: nei pazienti opportunamente selezionati consente di ridurre l'impatto perioperatorio dell'intervento mantenendo un'adeguata efficacia oncologica. La progressiva diffusione degli approcci laparoscopici e robotici si inserisce pertanto nel più ampio processo di personalizzazione della chirurgia dell'HCC, nel quale l'estensione della resezione e la via di accesso vengono adattate non soltanto alle caratteristiche della neoplasia e del parenchima epatico, ma anche al profilo di rischio complessivo del paziente.

CAPITOLO 3. STUDIO CLINICO

3.1 Materiali e Metodi

3.1.1 Disegno dello studio e popolazione

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico comprendente pazienti sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma (HCC) nel periodo compreso tra il 2013 (anno di introduzione della chirurgia mininvasiva presso il centro di riferimento) e il 2025 presso la SOD Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti, dell'AOU delle Marche. L'obiettivo principale dello studio è stato valutare l'evoluzione temporale dell'eziologia dell'epatopatia sottostante nei pazienti sottoposti a resezione per HCC, con particolare attenzione alla progressiva rappresentazione dell'eziologia dismetabolica rispetto a quella virale. Obiettivi ulteriori sono stati il confronto delle caratteristiche cliniche, tumorali e chirurgiche dei due gruppi e la valutazione degli outcome postoperatori e oncologici. È stata inoltre condotta un'analisi esplorativa dell'associazione tra eziologia, concentrazione sierica di alfa-fetoproteina (AFP) e dimensioni tumorali. La coorte comprendeva complessivamente 267 pazienti, dei quali 174 affetti da HCC associato a eziologia virale e 93 da HCC associato a epatopatia dismetabolica. La coorte completa ha costituito la popolazione dell'analisi principale; un'analisi mediante propensity score matching è stata utilizzata come analisi di sensibilità per la sopravvivenza globale e gli outcome postoperatori. Sono stati inclusi nello studio i pazienti di età ≥18 anni sottoposti a resezione epatica con intento curativo per HCC primitivo con diagnosi istologica di epatocarcinoma ed epatopatia associata riconducibile esclusivamente all'eziologia virale o dismetabolica. Sono stati esclusi i pazienti sottoposti a procedure non resettive, le laparoscopie esplorative senza resezione epatica, i pazienti privi di conferma istologica di HCC, i casi con informazioni insufficienti per la valutazione, pazienti con eziologia non nota o non attribuibile univocamente a uno dei due gruppi.

3.1.2 Definizione dell'eziologia dell'epatopatia

L'eziologia dell'epatopatia sottostante è stata classificata dagli sperimentatori come virale o dismetabolica sulla base dei dati clinici, anamnestici, virologici e metabolici disponibili. Ai fini del presente studio, l'attribuzione dell'eziologia dismetabolica è stata effettuata secondo criteri operativi prestabiliti dagli sperimentatori. Sono stati classificati come dismetabolici i pazienti senza anamnesi di infezione da HBV o HCV nei quali il quadro clinico-anamnestico risultava compatibile con un'origine metabolica dell'epatopatia, sulla base della presenza di fattori di rischio cardiometabolico riconducibili ai domini contemplati nell'attuale definizione di metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), quali sovrappeso o obesità, alterazioni del metabolismo glucidico o diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolo HDL (68,69). Sono stati inoltre inclusi nel gruppo dismetabolico i pazienti con pregressa infezione da HCV trattata con successo e con SVR ottenuta da almeno 10 anni, qualora presentassero un fenotipo metabolico ritenuto compatibile con un'origine dismetabolica dell'epatopatia. La soglia di 10 anni dal conseguimento della SVR rappresentava un criterio operativo di classificazione adottato dagli sperimentatori e non un criterio diagnostico previsto dalle linee guida per la MASLD o per l'infezione da HCV. Nei pazienti con cirrosi, l'attribuzione all'eziologia dismetabolica è stata mantenuta quando la storia clinica risultava indicativa di un'origine metabolica dell'epatopatia, anche in assenza di steatosi documentabile al momento dell'inclusione. Tale impostazione teneva conto della possibilità che la componente steatosica possa ridursi o non essere più evidente nelle fasi avanzate della malattia epatica. Ai fini del presente studio, pertanto, il termine "eziologia dismetabolica" identifica l'attribuzione eziologica dell'epatopatia sottostante e non equivale necessariamente alla diagnosi formale di MASLD secondo i criteri attualmente vigenti, i quali richiedono la presenza di steatosi epatica associata ad almeno un fattore di rischio cardiometabolico (68,69).

Nel gruppo a eziologia virale sono stati inseriti i pazienti nei quali l'epatopatia sottostante era attribuibile a infezione cronica da HBV o HCV: l'infezione da HBV è stata identificata secondo i criteri indicati dalle linee guida EASL per la gestione dell'infezione da HBV (94); per l'HCV, la presenza di infezione attiva è stata documentata mediante rilevazione

dell'HCV-RNA. Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia antivirale, l'eradicazione dell'infezione è stata definita dal conseguimento della risposta virologica sostenuta (sustained virological response, SVR), corrispondente alla mancata rilevazione dell'HCV-RNA a 12 settimane dal termine del trattamento (SVR12), secondo le raccomandazioni EASL (95).

Nei soggetti con pregressa infezione da HCV trattata con successo, l'eziologia è stata mantenuta come virale quando l'intervallo trascorso dal conseguimento della SVR era superiore a 10 anni, ma non era presente un fenotipo metabolico compatibile con un'origine dismetabolica dell'epatopatia. Anche in questo caso, il limite temporale di 10 anni rappresentava un criterio operativo stabilito dagli sperimentatori per l'attribuzione eziologica e non una soglia derivata dalle linee guida. Tale classificazione è stata adottata allo scopo di distinguere, nei pazienti con pregressa infezione da HCV, i casi nei quali la storia dell'epatopatia risultava maggiormente compatibile con un'origine virale da quelli caratterizzati da un prevalente profilo dismetabolico. Il conseguimento della SVR non è stato infatti considerato, di per sé, sufficiente a escludere una precedente eziologia virale dell'epatopatia, dal momento che nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi il rischio di HCC, sebbene ridotto dalla terapia antivirale, non viene completamente abolito dopo l'eradicazione dell'HCV (95).

3.1.3 Raccolta dati e variabili studiate

Per ciascun paziente sono stati raccolti retrospettivamente dati demografici, clinici, epatologici, tumorali, chirurgici, anatomopatologici e relativi al follow-up. Le variabili cliniche comprendevano età, sesso, indice di massa corporea (BMI), classe ASA, presenza di diabete mellito, cardiopatia e pneumopatia, eziologia dell'epatopatia, presenza di cirrosi, classe di Child-Pugh e MELD score. Tra i marcatori tumorali sono stati considerati i livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP) e, quando disponibili, di protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II). Le caratteristiche tumorali e anatomopatologiche comprendevano diametro istologico massimo, molteplicità tumorale, grado di differenziazione, invasione microvascolare (MVI), presenza di noduli

satelliti e stato dei margini di resezione. Le variabili chirurgiche includevano l'approccio open o mininvasivo, l'estensione e la tipologia anatomica della resezione, l'impiego e la durata del clampaggio vascolare, la durata dell'intervento e l'eventuale conversione a chirurgia open. Il decorso postoperatorio è stato valutato considerando le complicanze e la loro gravità secondo la classificazione di Clavien-Dindo (96), nonché ascite, fistola biliare, insufficienza epatica postoperatoria, durata della degenza e necessità di nuovo ricovero. Infine, sono stati raccolti lo stato vitale, il tempo di sopravvivenza e la comparsa di recidiva di HCC, utilizzati per la successiva valutazione della overall survival (OS) e della recurrence-free survival (RFS). Per ciascuna variabile sono stati considerati i dati effettivamente disponibili, in relazione alla diversa completezza delle informazioni nel database.

3.1.4 Outcome dello studio

L'outcome principale dello studio è rappresentato dalla valutazione dell'evoluzione temporale della distribuzione eziologica dell'HCC nella casistica chirurgica del centro, analizzando la variazione della proporzione relativa dei pazienti con eziologia virale e dismetabolica sottoposti a resezione epatica nel periodo compreso tra il 2013 e il 2025. Tale analisi è stata finalizzata a descrivere la transizione eziologica osservata nell'ambito della popolazione sottoposta a trattamento chirurgico, senza estendere tale andamento all'incidenza dell'HCC nella popolazione generale. Parallelamente, il confronto tra i due gruppi ha permesso di valutare se il differente contesto eziologico si associasse a differenze nel profilo clinico, epatologico e tumorale dei pazienti al momento della resezione. Tra gli outcome secondari sono stati considerati gli aspetti relativi al trattamento chirurgico e al decorso postoperatorio, con l'obiettivo di confrontare le due eziologie in termini di caratteristiche della resezione, radicalità oncologica e morbilità postoperatoria. Gli esiti oncologici a lungo termine sono stati valutati mediante overall survival (OS) e recurrence-free survival (RFS) calcolate a partire dalla resezione epatica. L'OS è stata definita come il tempo intercorrente fino al decesso, mentre la RFS come il tempo fino al primo evento di recidiva di HCC; nei pazienti senza recidiva documentata e privi del tempo RFS, è stato

utilizzato il tempo al decesso o all'ultimo follow-up disponibile, considerando rispettivamente il decesso come evento e l'ultimo follow-up come censura. Sono state inoltre condotte analisi esplorative finalizzate ad approfondire il rapporto tra eziologia dell'epatopatia e comportamento dei marcatori tumorali. In particolare, è stata valutata l'associazione tra eziologia e livelli sierici di AFP tenendo conto delle dimensioni tumorali e delle ulteriori covariate considerate nel modello, allo scopo di verificare se eventuali differenze tra i gruppi persistessero indipendentemente dalla diversa dimensione della neoplasia. La PIVKA-II è stata invece oggetto di una valutazione esclusivamente esplorativa, in considerazione della più limitata disponibilità delle relative determinazioni nella coorte.

3.1.5 Analisi Statistica

Le analisi sono state eseguite in Python, considerando statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$. Le variabili continue sono state descritte mediante mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute e percentuali, calcolate sulla base dei dati effettivamente disponibili per ciascuna variabile. Il confronto tra i pazienti con eziologia virale e dismetabolica è stato effettuato mediante test di Mann–Whitney per le variabili continue e test esatto di Fisher a due code per quelle categoriche. L'evoluzione temporale della composizione eziologica della casistica chirurgica è stata valutata considerando la proporzione relativa delle due eziologie nel periodo di studio; ai fini della rappresentazione grafica, i pazienti sono stati raggruppati in intervalli biennali, ad eccezione dell'ultimo periodo 2023–2025, mentre il trend temporale è stato stimato mediante regressione logistica considerando l'anno di resezione come variabile continua. Tale analisi descrive la variazione nel tempo della distribuzione eziologica tra i pazienti sottoposti a resezione e non costituisce una stima dell'incidenza dell'HCC nella popolazione generale. Le analisi di sopravvivenza sono state condotte separatamente per overall survival (OS) e recurrence-free survival (RFS), secondo le definizioni precedentemente riportate. Le probabilità di sopravvivenza sono state stimate mediante il metodo di Kaplan–Meier e le curve dei due gruppi eziologici sono state confrontate mediante log-rank test. La disponibilità dei dati è stata valutata separatamente

per ciascun outcome e i pazienti con informazioni insufficienti o incongruenti per la definizione dell'evento o del relativo tempo sono stati esclusi solamente dall'analisi interessata, senza modificare il database originale. L'associazione tra eziologia e livelli sierici di AFP è stata approfondita mediante un modello di regressione lineare sulla trasformazione $\log_2(AFP+1)$, utilizzando errori standard robusti HC3. Il modello è stato aggiustato per eziologia, $\log_2$ del diametro tumorale istologico massimo, età, molteplicità tumorale, anno della resezione e presenza di cirrosi ed è stato applicato ai casi con disponibilità completa delle variabili considerate. La robustezza dei risultati è stata ulteriormente valutata mediante un'analisi limitata ai pazienti cirrotici e un'analisi di sensibilità comprendente i valori discordanti del diametro tumorale precedentemente esclusi dall'analisi principale. Infine, è stata effettuata un'analisi di sensibilità mediante propensity score matching, allo scopo di ottenere gruppi maggiormente comparabili rispetto alle principali caratteristiche basali. Il propensity score è stato stimato considerando età, sesso, MELD score, presenza di cirrosi, $\log_2$ del diametro istologico massimo, molteplicità tumorale e anno della resezione. È stato applicato un matching 1:1 senza rimpiazzo, esatto per la presenza di cirrosi e con caliper pari a 0,2 deviazioni standard pooled del logit del propensity score; l'abbinamento è stato effettuato massimizzando il numero di coppie e minimizzandone la distanza complessiva. L'AFP e gli outcome dello studio non sono stati utilizzati per determinare l'abbinamento e il bilanciamento delle covariate dopo matching è stato valutato mediante standardized mean differences (SMD). Nella coorte ottenuta mediante propensity score matching, la OS è stata inoltre analizzata mediante un modello di regressione di Cox stratificato per coppia, al fine di tenere conto della struttura appaiata del campione. Nella popolazione appaiata le proporzioni di pazienti con complicanze sono state confrontate mediante test esatto di McNemar. Le analisi esplorative sono state condotte senza correzione per confronti multipli e i risultati non statisticamente significativi non sono stati interpretati come dimostrazione di equivalenza tra i gruppi.

3.2 Risultati dello studio

3.2.1 Evoluzione temporale della distribuzione eziologica

La popolazione in studio comprendeva complessivamente 267 pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC nel periodo compreso tra il 2013 e il 2025, di cui 174 (65,2%) con eziologia virale e 93 (34,8%) con eziologia dismetabolica. La distribuzione relativa delle due eziologie ha mostrato una progressiva modificazione nel corso del periodo considerato, particolarmente evidente negli anni più recenti. La quota di pazienti con eziologia virale si manteneva infatti intorno al 70% nei primi intervalli temporali, risultando pari al 71,4% nel 2013–2014, al 72,0% nel 2015–2016, al 72,4% nel 2017–2018 e al 69,4% nel 2019–2020. Negli anni successivi si osservava invece una riduzione più marcata della componente virale, che rappresentava il 50,0% della casistica nel 2021–2022 e il 46,4% nel periodo 2023–2025; in quest'ultimo intervallo, pertanto, i pazienti con eziologia dismetabolica costituivano il 53,6% dei soggetti sottoposti a resezione inclusi nello studio (Tabella 1).

Periodo	Virali n	Dismetabolici n	Quota virale
2013–2014	35	14	71,4%
2015–2016	36	14	72,0%
2017–2018	42	16	72,4%
2019–2020	25	11	69,4%
2021–2022	23	23	50,0%
2023–2025	13	15	46,4%

Tabella 1 Evoluzione temporale della casistica

La rappresentazione grafica dell'andamento temporale confermava tale modificazione della composizione eziologica della casistica chirurgica. Le percentuali riportate per ciascun intervallo rappresentano le proporzioni effettivamente osservate nel database, mentre le linee di tendenza derivano dalle stime del modello di regressione logistica nel quale l'anno della resezione è stato considerato come variabile continua. L'andamento non risultava strettamente monotono nei singoli intervalli, ma evidenziava nel

complesso una progressiva riduzione della rappresentazione relativa dell'eziologia virale, soprattutto negli ultimi anni del periodo di osservazione (Figura 8).

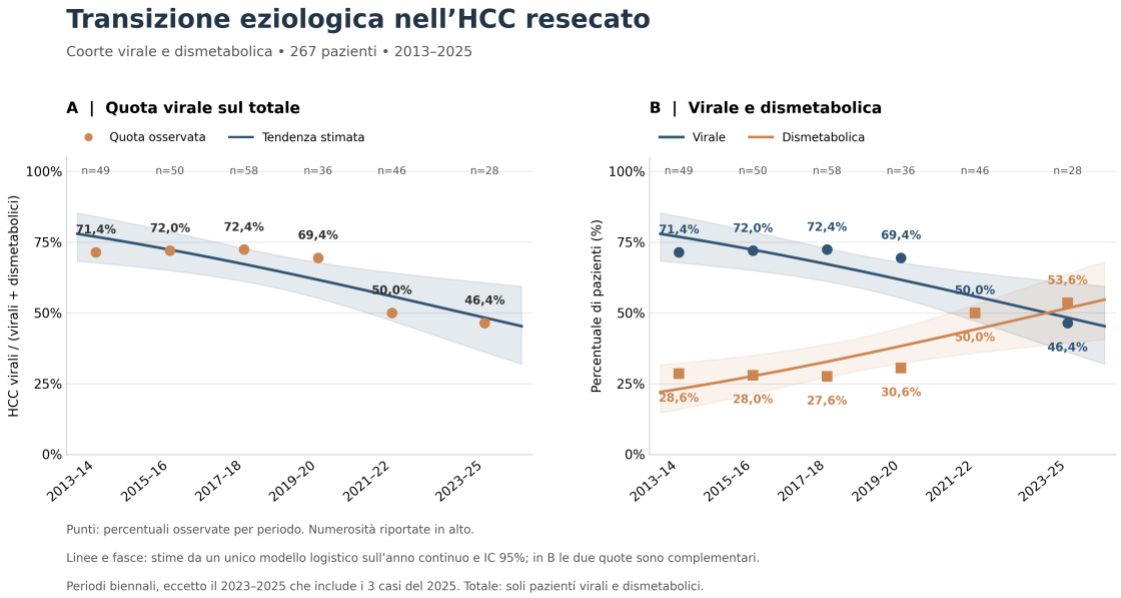


Figura 8. A: virali/(virali + dismetabolici). B: proporzioni complementari delle due eziologie.

3.2.2 Caratteristiche cliniche e tumorali della popolazione

Il confronto delle caratteristiche basali ha evidenziato un differente profilo clinico tra i due gruppi eziologici. I pazienti con eziologia dismetabolica presentavano un'età mediana superiore rispetto ai pazienti con eziologia virale (67,6 vs 63,3 anni; p=0,001) e un BMI significativamente più elevato (27,7 vs 24,7 kg/m²; p<0,001). Anche il diabete mellito risultava più frequentemente rappresentato nel gruppo dismetabolico (59,8% vs 23,8%; p<0,001), così come la presenza di cardiopatia (67,0% vs 39,9%; p<0,001). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per sesso, classe ASA ≥III e presenza di pneumopatia. Per quanto riguarda la condizione epatica sottostante, il MELD score mediano era pari a 8 in entrambi i gruppi (p=0,748) e la quasi totalità dei pazienti risultava in classe Child-Pugh A, senza differenze significative tra le due eziologie. La cirrosi era significativamente più frequente nei pazienti con eziologia virale, nei quali era presente nel 98,9% dei casi, rispetto all'86,0% osservato nel gruppo dismetabolico (p<0,001). Differenze sono emerse anche nella caratterizzazione tumorale. I livelli sierici

mediani di AFP erano inferiori nei pazienti dismetabolici rispetto ai virali (5,0 vs 10,0 ng/mL; p=0,002), mentre una concentrazione di AFP ≤20 ng/mL era presente nell'81,4% dei dismetabolici rispetto al 61,0% dei virali (p<0,001). Il diametro tumorale massimo risultava invece maggiore nel gruppo dismetabolico, con una mediana di 3,5 cm rispetto a 3,0 cm nel gruppo virale (p=0,015), mentre non emergevano differenze significative nella frequenza di noduli multipli. Grading G3–G4, invasione microvascolare e noduli satelliti risultavano meno frequentemente osservati nel gruppo dismetabolico, rispettivamente nel 16,1%, 19,4% e 22,2% dei casi, rispetto al 29,2%, 32,3% e 34,8% nel gruppo virale, con differenze statisticamente significative. Tali risultati descrivono le caratteristiche istopatologiche osservate nei due gruppi senza consentire, considerati isolatamente, di attribuire una differente aggressività biologica alle neoplasie (Tabella 2).

Variabile	Virali n=174	Dismetabolici n=93	p
Età, anni	63,3 [55,4–71,6]	67,6 [63,5–73,4]	0,001
Sesso maschile	139/173 (80,3%)	77/93 (82,8%)	0,742
BMI, kg/m²	24,7 [22,7–28,1]	27,7 [25,5–31,9]	<0,001
ASA ≥III	9/159 (5,7%)	9/88 (10,2%)	0,207
Diabete	38/160 (23,8%)	52/87 (59,8%)	<0,001
Cardiopatia	63/158 (39,9%)	59/88 (67,0%)	<0,001
Pneumopatia	23/148 (15,5%)	18/81 (22,2%)	0,213
MELD	8,0 [7,0–9,0]	8,0 [7,0–9,0]	0,748
Child–Pugh A	154/162 (95,1%)	82/86 (95,3%)	1,000
Cirrosi	172/174 (98,9%)	80/93 (86,0%)	<0,001
AFP, ng/mL	10,0 [3,8–60,2]	5,0 [3,3–12,4]	0,002
AFP ≤20 ng/mL	97/159 (61,0%)	70/86 (81,4%)	<0,001
Diametro massimo, cm*	3,0 [2,0–5,0]	3,5 [2,5–5,5]	0,015
Noduli multipli	37/169 (21,9%)	15/91 (16,5%)	0,333
Grading G3–G4	50/171 (29,2%)	15/93 (16,1%)	0,024
Invasione microvascolare	54/167 (32,3%)	18/93 (19,4%)	0,030
Noduli satelliti	57/164 (34,8%)	20/90 (22,2%)	0,046

*Tabella 2 Caratteristiche basali e tumorali della popolazione. Valori come mediana [IQR] o n/N (%). *Diametri disponibili dopo esclusione di nove record discordanti: 165 virali e 89 dismetabolici.*

3.2.3 Trattamento chirurgico ed esiti post-operatori

Per quanto riguarda le caratteristiche del trattamento chirurgico, l'approccio mininvasivo è stato utilizzato nel 47,1% dei pazienti con eziologia virale e nel 52,7% dei dismetabolici, senza una differenza statisticamente significativa (p=0,441). Analogamente, non sono state osservate differenze significative nella frequenza di epatectomie maggiori, resezioni anatomiche e conversioni da approccio mininvasivo a chirurgia open. La radicalità oncologica della resezione risultava pressoché sovrapponibile, con resezione R0 ottenuta nel 92,6% dei pazienti virali e nel 92,5% dei dismetabolici (p=1,000). La manovra di Pringle è stata impiegata più frequentemente nei pazienti dismetabolici rispetto ai virali (83,5% vs 71,0%; p=0,034). Anche la durata dell'intervento risultava maggiore nel gruppo dismetabolico, con una mediana di 280 minuti rispetto a 240 minuti nel gruppo virale (p=0,002). Il tempo mediano di clampaggio era rispettivamente pari a 30,0 e 21,0 minuti, con una differenza che non raggiungeva la significatività statistica (p=0,057) (Tabella 3).

Variabile	Virali	Dismetabolici	p
Approccio mininvasivo	82/174 (47,1%)	49/93 (52,7%)	0,441
Epatectomia maggiore	31/165 (18,8%)	21/90 (23,3%)	0,418
Resezione anatomica	79/169 (46,7%)	54/91 (59,3%)	0,068
Manovra di Pringle	120/169 (71,0%)	76/91 (83,5%)	0,034
Tempo di clampaggio, min	21,0 [12,0–42,0]	30,0 [15,0–60,2]	0,057
Durata intervento, min	240,0 [180,0–295,0]	280,0 [216,2–358,8]	0,002
Conversione a open	18/82 (22,0%)	7/49 (14,3%)	0,360
Resezione R0	151/163 (92,6%)	86/93 (92,5%)	1,000

Tabella 3 Caratteristiche operatorie. Denominatori variabili per disponibilità dei dati. Conversione a open calcolata sui pazienti sottoposti ad approccio mininvasivo; tempo di clampaggio calcolato sui pazienti sottoposti a clampaggio.

Nel decorso postoperatorio, almeno una complicanza è stata registrata nel 54,9% dei pazienti virali e nel 43,0% dei dismetabolici, senza una differenza statisticamente significativa (p=0,072). La frequenza delle complicanze maggiori, definite come Clavien-

Dindo ≥III, risultava pressoché sovrapponibile nei due gruppi (16,4% vs 16,1%; p=1,000). Non sono inoltre emerse differenze significative per ascite postoperatoria, fistola biliare, insufficienza epatica postoperatoria, durata della degenza e necessità di nuovo ricovero. La mortalità registrata nel database come Clavien-Dindo V ha riguardato 2,3% dei pazienti virali e l'1,1% dei dismetabolici (p=0,659) (Tabella 4).

Variabile	Virali	Dismetabolici	p
Qualsiasi complicanza	95/173 (54,9%)	40/93 (43,0%)	0,072
Clavien–Dindo ≥III	28/171 (16,4%)	15/93 (16,1%)	1,000
Ascite postoperatoria	44/173 (25,4%)	16/93 (17,2%)	0,166
Fistola biliare	10/173 (5,8%)	6/93 (6,5%)	0,794
Insufficienza epatica postoperatoria	7/170 (4,1%)	2/93 (2,2%)	0,499
Degenza, giorni	6,0 [4,0–9,0]	6,0 [4,0–9,2]	0,598
Ricovero ripetuto	22/173 (12,7%)	11/93 (11,8%)	1,000
Mortalità registrata come Clavien V	4/171 (2,3%)	1/93 (1,1%)	0,659

Tabella 4 Complicanze post-operatorie e short-term outcomes. La mortalità Clavien V non equivale a mortalità a 90 giorni verificata. Non disponibili gradi ISGLS per le variabili fistola biliare e insufficienza epatica.

3.2.4 Sopravvivenza globale e libera da recidiva

L'analisi della sopravvivenza nella coorte completa è stata effettuata separatamente per OS e RFS sulla base dei dati disponibili per ciascun outcome. Per la OS erano valutabili 172 pazienti con eziologia virale e 90 con eziologia dismetabolica; la sopravvivenza a 5 anni risultava pari rispettivamente al 59,6% e al 62,4%, senza una differenza statisticamente significativa tra le curve di Kaplan-Meier (log-rank p=0,777). Per la RFS erano invece disponibili 156 pazienti virali e 80 dismetabolici, con valori a 5 anni rispettivamente del 24,6% e del 27,6%, anche in questo caso, senza una differenza statisticamente significativa tra le curve (log-rank p=0,611) (Tabella 5).

Esito	N virali / dismet.	Virali a 5 anni	Dismet. a 5 anni	p log rank
OS	172 / 90	59,6%	62,4%	0,777
RFS	156 / 80	24,6%	27,6%	0,611

Tabella 5 Sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da recidiva (RFS). RFS: recidiva o decesso.

Le curve di Kaplan-Meier mostravano pertanto un andamento complessivamente simile nei due gruppi per entrambi gli outcome considerati. I p-value del log-rank si riferiscono al confronto dell'intero andamento delle curve e non esclusivamente alle stime puntuali a 5 anni; l'assenza di una differenza statisticamente significativa non deve inoltre essere interpretata come dimostrazione di equivalenza prognostica tra le due eziologie (Figura 9).

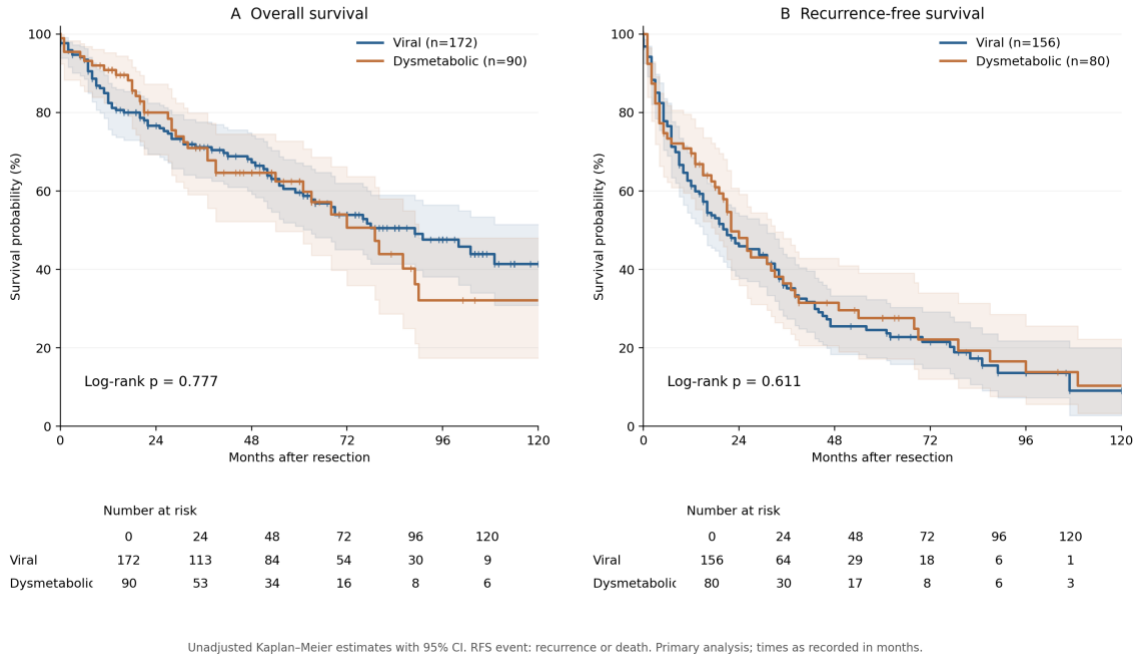


Figura 9 Kaplan–Meier sulla coorte completa con dati validi per esito.

3.2.5 Associazione tra eziologia, AFP e dimensioni tumorali

I livelli sierici di AFP erano disponibili in 245 dei 267 pazienti inclusi nello studio e risultavano significativamente inferiori nel gruppo dismetabolico, con una mediana di 5,0 ng/mL rispetto a 10,0 ng/mL nei pazienti virali (p=0,002). Analogamente, valori di AFP ≤20 ng/mL erano osservati nell'81,4% dei pazienti dismetabolici rispetto al 61,0% dei virali (p<0,001). L'associazione tra eziologia e AFP si manteneva anche nell'analisi aggiustata per dimensioni tumorali, età, molteplicità tumorale, anno della resezione e presenza di cirrosi. Nel modello principale, condotto su 231 pazienti, il rapporto aggiustato delle medie geometriche di AFP+1 tra dismetabolici e virali risultava pari a 0,40 (IC 95% 0,25–0,66; p<0,001). Risultati sostanzialmente sovrapponibili emergevano nell'analisi limitata ai soli pazienti cirrotici, condotta su 218 soggetti, con un rapporto pari a 0,41 (IC 95% 0,25–0,67; p<0,001), e nell'analisi di sensibilità comprendente i diametri tumorali registrati precedentemente esclusi, nella quale il rapporto risultava pari a 0,39 (IC 95% 0,25–0,63; p<0,001; N=240) (Tabella 6).

Modello	N	Rapporto dismetabolici / virali*	IC95%	p
Aggiustato	231	0,40	0,25–0,66	<0,001
Soli cirrotici	218	0,41	0,25–0,67	<0,001
Diametri registrati inclusi	240	0,39	0,25–0,63	<0,001

Tabella 6 Rapporto aggiustato delle medie geometriche di AFP+1. Il modello include dimensioni, età, molteplicità, anno di resezione e cirrosi; quest'ultima è omessa nell'analisi ristretta ai cirrotici.

La relazione tra diametro istologico massimo e livelli di AFP è stata inoltre esaminata graficamente, confrontando le osservazioni disponibili con le stime ottenute dal modello aggiustato. Il test dell'interazione tra eziologia e dimensioni tumorali non è risultato statisticamente significativo (p=0,201), mentre permaneva l'associazione tra eziologia dismetabolica e livelli inferiori di AFP dopo aver considerato le dimensioni tumorali e le altre covariate incluse nel modello. Tale risultato documenta un'associazione statistica e non consente, da solo, di dedurre una minore sensibilità diagnostica dell'AFP nei pazienti

dismetabolici né un differente rapporto biologico tra crescita tumorale e produzione del marcatore (Figura 10).

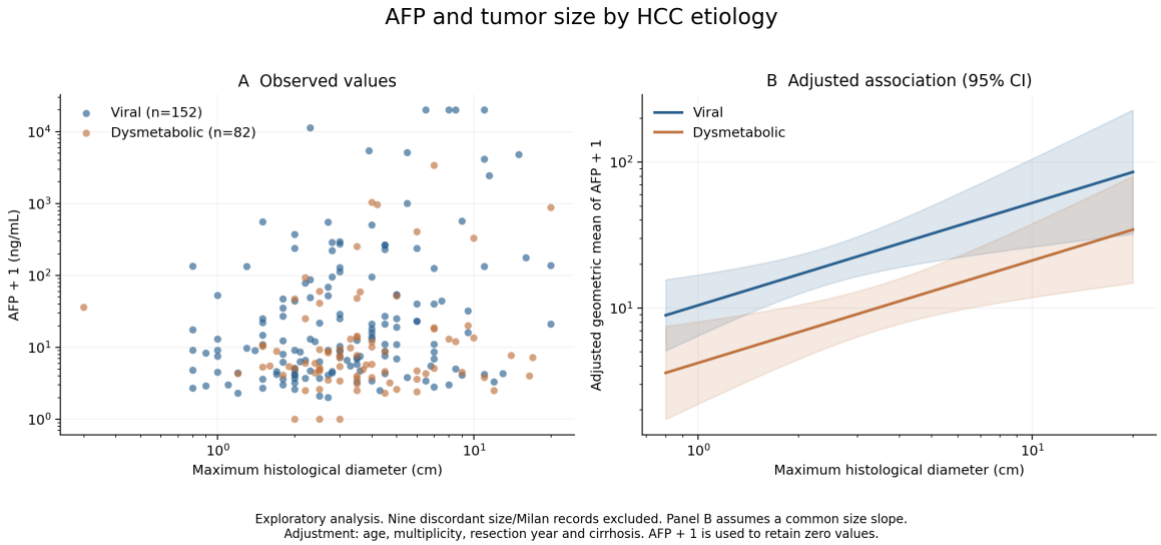


Figura 10 Associazione tra diametro istologico e AFP. A: osservazioni. B: stime aggiustate con pendenza comune. Il test separato di interazione eziologia-dimensioni non è significativo (p=0,201).

La PIVKA-II era disponibile in un numero più limitato di pazienti, con 82 determinazioni complessive, di cui 61 nel gruppo virale e 21 nel gruppo dismetabolico, tutte comprese nel periodo 2015–2020. Nell'analisi esplorativa non è stata osservata una differenza statisticamente significativa dei valori registrati tra le due eziologie (p=0,588). In considerazione della ridotta disponibilità delle determinazioni e della loro concentrazione temporale, tale risultato è stato considerato esclusivamente esplorativo.

3.2.6 Analisi di sensibilità mediante propensity score matching

Il propensity score matching 1:1 ha consentito di ottenere 68 coppie di pazienti, per un totale di 136 soggetti, mantenendo nell'analisi il 73,1% dei pazienti dismetabolici della coorte originaria. Dopo l'abbinamento, tutte le sette covariate utilizzate per la costruzione del propensity score presentavano una standardized mean difference in valore assoluto inferiore a 0,10, indicando un buon bilanciamento rispetto alle variabili considerate nel modello. Il diametro tumorale espresso nella scala originale conservava tuttavia un lieve

sbilanciamento residuo, con SMD pari a 0,115. La popolazione ottenuta mediante matching risultava inoltre costituita quasi esclusivamente da pazienti cirrotici, con 67 soggetti su 68 in ciascun gruppo, elemento che limita la generalizzabilità dei risultati ai pazienti non cirrotici (Figura 11).

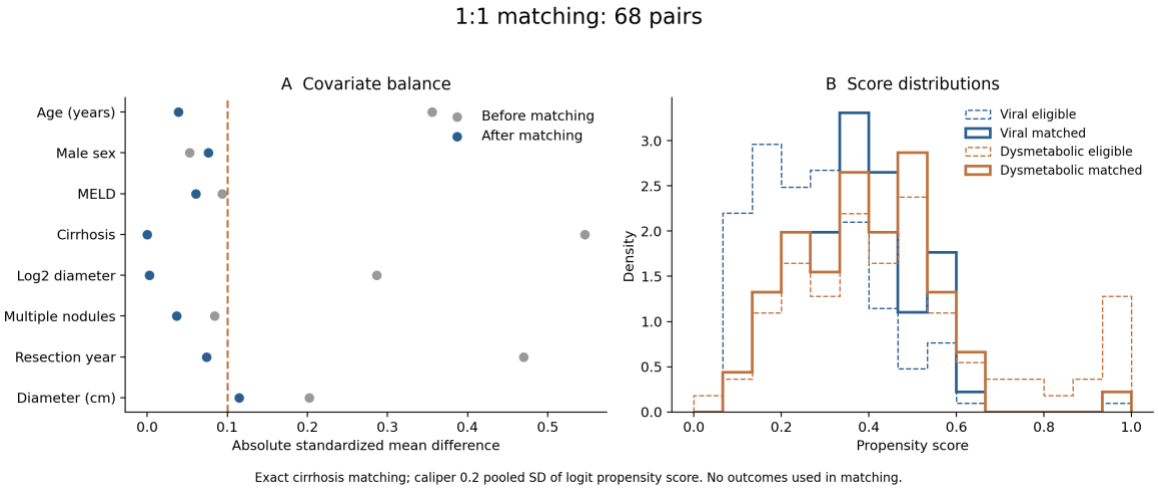


Figura 11 Bilanciamento delle covariate e distribuzione del propensity score dopo propensity score matching. (A) Differenze medie standardizzate assolute (SMD) delle covariate prima e dopo il matching. (B) Distribuzione del propensity score nei gruppi a eziologia virale e dismetabolica prima e dopo il matching.

Nel campione appaiato, almeno una complicanza postoperatoria è stata osservata nel 48,5% dei pazienti virali e nel 47,1% dei dismetabolici (p=1,000), mentre complicanze Clavien-Dindo ≥III sono state registrate rispettivamente nel 13,4% e nel 17,9% dei casi (p=0,648). Gli eventi Clavien-Dindo V sono stati osservati nel 3,0% dei pazienti virali e nell'1,5% dei dismetabolici (p=1,000). La OS a 5 anni, valutabile in 65 coppie, risultava pari al 53,3% nel gruppo virale e al 62,7% nel gruppo dismetabolico. Nell'analisi mediante modello di Cox stratificato per coppia, l'hazard ratio per i pazienti dismetabolici rispetto ai virali risultava pari a 0,94 (IC 95% 0,49–1,83). L'ampiezza dell'intervallo di confidenza indica una considerevole incertezza della stima e non consente di concludere per un'equivalenza prognostica tra i due gruppi. Per gli outcome binari del campione appaiato il confronto è stato effettuato mediante test esatto di McNemar (Tabella 7).

Esito	Coppie	Virali	Dismetabolici	p appaiato
Complicanze	68	33/68 (48,5%)	32/68 (47,1%)	1,000
Clavien ≥III	67	9/67 (13,4%)	12/67 (17,9%)	0,648
Clavien V	67	2/67 (3,0%)	1/67 (1,5%)	1,000
OS a 5 anni	65	53,3%	62,7%	1,000

Tabella 7 Confronto degli esiti postoperatori e della sopravvivenza globale dopo propensity score matching. Il valore di p relativo alla OS deriva dall'analisi della sopravvivenza stratificata per coppia e non dal confronto delle sole percentuali a cinque anni.

L'analisi della RFS nella coorte sottoposta a matching è stata condotta su 48 coppie complete; in tale sottogruppo persisteva tuttavia uno sbilanciamento residuo di alcune covariate, in particolare del MELD score (SMD=0,325), oltre che dell'età e dell'anno della resezione, limitando la solidità di questa analisi rispetto a quella condotta sulla OS.

3.3 Discussione

Il presente studio ha analizzato l'evoluzione della casistica chirurgica di pazienti sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma nel periodo compreso tra il 2013 e il 2025, ponendo a confronto i soggetti con eziologia virale e quelli con eziologia dismetabolica. I risultati evidenziano innanzitutto una progressiva modificazione della composizione eziologica della popolazione sottoposta a resezione, con una riduzione della quota relativa degli HCC virali particolarmente evidente negli anni più recenti. A tale cambiamento si associa l'emergere di un differente profilo clinico nei pazienti contestualmente alla crescente quota di HCC dismetabolici, caratterizzati da età e BMI maggiori e da una più elevata prevalenza di diabete mellito e cardiopatia. Sul piano tumorale, questi pazienti presentavano neoplasie di dimensioni maggiori, ma una minore frequenza di grading G3–G4, invasione microvascolare e noduli satelliti, oltre a livelli di AFP significativamente inferiori. Quest'ultimo dato è stato confermato anche dopo aggiustamento per dimensioni tumorali e altre covariate. Non sono invece emerse differenze statisticamente significative negli outcome postoperatori maggiori né nelle curve di overall survival (OS) e recurrence-free survival (RFS); l'analisi della OS dopo

propensity score matching ha fornito risultati coerenti con quelli osservati nella coorte complessiva, sebbene caratterizzati da un'ampia incertezza della stima.

La variazione temporale della distribuzione eziologica costituisce uno dei risultati centrali dello studio. Nei primi anni della casistica l'eziologia virale rappresentava stabilmente circa il 70% dei pazienti sottoposti a resezione, mentre tale quota si è ridotta al 50,0% nel 2021–2022 e al 46,4% nel periodo 2023–2025. Tale andamento deve essere interpretato esclusivamente come una modificazione della composizione della popolazione chirurgica del centro e non come una misura dell'incidenza dell'HCC nella popolazione generale. Tuttavia, esso appare coerente con la transizione eziologica dell'HCC descritta negli ultimi anni, caratterizzata dalla progressiva riduzione del peso relativo delle epatopatie virali e dalla crescente rilevanza delle epatopatie associate a disfunzione metabolica (80,81). Questo fenomeno riflette cambiamenti epidemiologici più ampi, legati da un lato alla prevenzione e al trattamento delle epatiti virali e, dall'altro, alla crescente diffusione di obesità, diabete mellito di tipo 2 e malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica. L'andamento osservato nella nostra casistica sembra pertanto rappresentare, nell'ambito specifico e selezionato dei pazienti candidati alla chirurgia, una manifestazione locale di un cambiamento epidemiologico già documentato a livello internazionale.

Tali risultati trovano riscontro nello studio multicentrico italiano di Conci et al., condotto nell'ambito del registro He.RC.O.Le.S. su 1.315 pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC tra il 2008 e il 2018. Gli autori hanno confrontato HCC associato a MAFLD con HCC correlato a HBV, HCV e malattia epatica alcol-correlata, evidenziando nei pazienti con MAFLD un profilo clinico caratterizzato da maggiore BMI e maggiore burden di comorbidità (97). Analogamente, la metanalisi di Su et al., comprendente 17 studi retrospettivi e complessivamente 11.477 pazienti, ha mostrato che i pazienti con NAFLD-HCC sottoposti a trattamento chirurgico tendevano a essere più anziani e ad avere un BMI maggiore rispetto ai pazienti con HCC di altra eziologia (98). Nel complesso, tali evidenze confermano che il passaggio da un'epatopatia prevalentemente virale a una crescente componente dismetabolica non rappresenta soltanto una variazione dell'eziologia dell'HCC, ma si associa a un cambiamento sostanziale del profilo clinico

del paziente che giunge alla chirurgia, nel quale le comorbidità metaboliche e cardiovascolari assumono una rilevanza crescente.

Un aspetto particolarmente importante della nostra popolazione è rappresentato dall'elevata prevalenza di cirrosi, presente complessivamente nel 94,4% dei pazienti e significativamente più frequente nel gruppo virale rispetto a quello dismetabolico (98,9% vs 86,0%). Questo dato non deve essere considerato rappresentativo della totalità dei pazienti sottoposti a resezione per HCC, né, soprattutto, dell'intera popolazione con HCC dismetabolico. Nella coorte He.RC.O.Le.S. di Conci et al. la cirrosi era presente nel 63,0% dell'intera popolazione e soltanto nel 38,3% dei pazienti con MAFLD-HCC (97); la meta-analisi di Su et al. conferma inoltre una frequenza di cirrosi generalmente inferiore negli HCC associati a NAFLD/MAFLD rispetto agli HCC di altra eziologia (98). In particolare, nella coorte di Conci inclusa nella metanalisi la cirrosi interessava il 38,3% dei MAFLD-HCC, il 59,5% degli HBV-HCC e il 73,2% degli HCV-HCC.

La prevalenza del 94,4% osservata nel nostro studio deve quindi essere considerata una caratteristica peculiare della popolazione selezionata nel centro e può riflettere sia i criteri con cui i pazienti sono giunti alla resezione sia le modalità di attribuzione e registrazione della cirrosi nel database. Questa peculiarità assume particolare importanza nell'interpretazione dei risultati, poiché l'HCC associato a epatopatia metabolica può svilupparsi anche in assenza di cirrosi. Nello studio prospettico multicentrico italiano di Piscaglia et al., comprendente 756 pazienti con HCC associato a NAFLD o HCV, la cirrosi era presente soltanto in circa la metà dei NAFLD-HCC, a fronte della quasi totalità dei pazienti con HCV-HCC (99). Analogamente, nello studio multicentrico di Yang et al. la cirrosi era presente nel 30,2% dei pazienti con NAFLD-HCC rispetto al 72,5% di quelli con HBV-HCC (89). La forte rappresentazione di pazienti cirrotici nella nostra coorte limita pertanto la possibilità di generalizzare i risultati all'intero spettro dell'HCC dismetabolico e costituisce un elemento da considerare anche nel confronto con le altre serie chirurgiche.

Nonostante l'elevata prevalenza di cirrosi, la funzione epatica dei pazienti selezionati per la resezione risultava complessivamente ben conservata in entrambi i gruppi, con un MELD mediano pari a 8 e oltre il 95% dei pazienti valutabili appartenenti alla classe

Child-Pugh A. Tale osservazione è coerente con la natura selezionata di una popolazione sottoposta a chirurgia epatica. La sostanziale conservazione della funzione epatica nella nostra coorte contribuisce quindi a spiegare come un'elevata prevalenza di cirrosi possa coesistere con una selezione chirurgica efficace e con risultati postoperatori complessivamente comparabili tra le due eziologie.

Anche le caratteristiche tumorali presentavano alcune differenze rilevanti. I pazienti dismetabolici mostravano un diametro tumorale mediano maggiore rispetto ai virali, ma una minore frequenza di grading G3–G4, invasione microvascolare e noduli satelliti. Questi risultati non consentono di affermare che l'HCC dismetabolico presenti intrinsecamente una minore aggressività biologica, ma trovano alcuni elementi di concordanza con precedenti serie chirurgiche. Nello studio multicentrico di Yang et al., condotto su 1.483 pazienti sottoposti a resezione, i 96 soggetti con NAFLD-HCC erano più anziani, più frequentemente sovrappeso e meno frequentemente cirrotici rispetto ai pazienti con HBV-HCC; presentavano inoltre tumori di dimensioni maggiori, ma con caratteristiche di differenziazione istologica più favorevoli. Dopo propensity score matching furono ottenute 89 coppie e non emersero differenze significative negli outcome perioperatori, nella OS o nella RFS (89). Questo studio rappresenta quindi un utile termine di confronto con la nostra osservazione di tumori più voluminosi ma accompagnati da alcuni parametri istopatologici apparentemente meno sfavorevoli.

La maggiore dimensione tumorale osservata nei pazienti dismetabolici può inoltre essere interpretata alla luce delle difficoltà di sorveglianza proprie dell'HCC metabolico. Piscaglia et al. hanno documentato che i NAFLD-HCC presentavano un volume tumorale maggiore ed erano più frequentemente diagnosticati al di fuori di programmi specifici di sorveglianza rispetto agli HCV-HCC (99). Tale fenomeno è plausibilmente legato anche alla possibilità di sviluppo dell'HCC in assenza di cirrosi, condizione nella quale la sorveglianza sistematica non è generalmente applicata alla totalità dei pazienti. Nella nostra coorte, tuttavia, non sono state analizzate direttamente le modalità attraverso cui l'HCC è stato diagnosticato né l'eventuale adesione a programmi di sorveglianza; non è pertanto possibile stabilire se la maggiore dimensione tumorale dei pazienti dismetabolici derivi effettivamente da una diagnosi più tardiva. Il confronto con la letteratura permette

di formulare questa interpretazione come possibile spiegazione, ma non di dimostrarla sulla base dei dati del presente studio.

Tra i risultati di maggiore interesse emerge il diverso comportamento dell'AFP nei due gruppi eziologici. I pazienti con eziologia dismetabolica presentavano livelli di AFP significativamente inferiori rispetto ai pazienti con eziologia virale e una maggiore proporzione di soggetti con valori contenuti del marcatore. Tale differenza assume particolare rilevanza poiché si manteneva statisticamente significativa anche dopo aver tenuto conto delle dimensioni tumorali e di altre caratteristiche potenzialmente confondenti, tra cui età, molteplicità tumorale, anno della resezione e presenza di cirrosi. L'associazione è risultata inoltre sostanzialmente stabile nelle analisi di sensibilità, suggerendo che i minori livelli di AFP osservati nel gruppo dismetabolico non siano spiegabili esclusivamente dalle differenze nelle caratteristiche cliniche o tumorali considerate. Nel complesso, questi risultati indicano quindi un'associazione indipendente tra eziologia dismetabolica e livelli più bassi di AFP, pur non consentendo di stabilire, sulla base del presente studio, i meccanismi biologici responsabili di tale differenza né le sue eventuali implicazioni diagnostiche. L'osservazione appare coerente con precedenti evidenze secondo cui gli HCC associati a NAFLD possono presentare livelli di AFP inferiori rispetto agli HCC di origine virale. Una revisione specificamente dedicata ai fattori di rischio e ai biomarcatori dell'HCC associato a NAFLD riporta infatti questa tendenza e sottolinea al tempo stesso la capacità diagnostica non ottimale dell'AFP utilizzata isolatamente in questa popolazione (100). Studi dedicati ai biomarcatori nei NAFLD-HCC hanno inoltre evidenziato che l'AFP possiede una capacità discriminante inferiore rispetto alla PIVKA-II e che la combinazione dei due marcatori può migliorare la performance diagnostica rispetto all'AFP isolata. In un'analisi multicentrica comprendente 139 pazienti con NAFLD-HCC e 345 controlli con NAFLD, l'AUC per la diagnosi di HCC era 0,763 per AFP e 0,869 per PIVKA-II, raggiungendo 0,906 con la loro combinazione (101).

Il nostro risultato aggiunge tuttavia un elemento specifico rispetto al semplice confronto dei valori grezzi, poiché l'associazione tra eziologia dismetabolica e AFP inferiore persiste anche tenendo conto delle dimensioni tumorali e delle altre covariate considerate.

Ciò suggerisce che la differenza osservata non sia spiegata esclusivamente dal differente carico dimensionale della neoplasia. Non è però possibile dedurre da questi dati una minore sensibilità diagnostica dell'AFP nei pazienti dismetabolici, né stabilire l'esistenza di un diverso rapporto biologico tra crescita tumorale e secrezione del marcatore.

Sul piano chirurgico, il differente profilo clinico e tumorale non si è tradotto in differenze sostanziali nelle modalità di trattamento. L'approccio mininvasivo, la frequenza di epatectomia maggiore, la conversione a chirurgia open e la radicalità R0 risultavano comparabili tra i due gruppi. Nei pazienti dismetabolici erano invece più frequenti l'impiego della manovra di Pringle e una maggiore durata dell'intervento. Nonostante ciò, non sono emerse differenze statisticamente significative nella frequenza delle complicanze complessive o maggiori, né per ascite, fistola biliare, insufficienza epatica postoperatoria, durata della degenza o necessità di nuovo ricovero. Anche questo risultato è coerente con le evidenze disponibili: Yang et al. hanno osservato mortalità e morbilità perioperatorie comparabili tra NAFLD-HCC e HBV-HCC (89), mentre la metanalisi di Su et al. non ha evidenziato un incremento complessivo degli eventi perioperatori attribuibile all'eziologia metabolica nei pazienti sottoposti a resezione (98).

Questo aspetto assume particolare rilievo considerando la maggiore prevalenza di diabete e cardiopatia nella popolazione dismetabolica. I risultati non indicano che tali comorbidità siano prive di rilevanza chirurgica, ma suggeriscono che, nei pazienti adeguatamente selezionati per la resezione, il diverso profilo metabolico non si traduca necessariamente in una maggiore morbilità postoperatoria. Analogamente, l'assenza di una differenza significativa nella frequenza di chirurgia mininvasiva tra le due eziologie non consente di stabilire un rapporto causale tra transizione eziologica e diffusione dell'approccio mininvasivo. Quest'ultimo deve essere piuttosto considerato nel più generale processo di evoluzione della chirurgia epatica contemporanea, nel quale la selezione dell'approccio dipende dalle caratteristiche del tumore, del fegato sottostante, del paziente e dall'esperienza del centro.

Per quanto riguarda gli outcome oncologici a lungo termine, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i pazienti con eziologia virale e quelli con eziologia dismetabolica, né in termini di sopravvivenza globale né di sopravvivenza libera da

recidiva. Le curve di sopravvivenza hanno infatti mostrato un andamento sostanzialmente comparabile tra i due gruppi, suggerendo che, nella popolazione sottoposta a resezione epatica, la diversa eziologia dell'epatopatia non si associ a evidenti differenze negli esiti oncologici a lungo termine. Questi risultati trovano un importante termine di confronto nello studio He.RC.O.Le.S. di Conci et al. Gli autori, dopo exact propensity score matching, hanno ottenuto 85 pazienti per ciascuno dei quattro gruppi eziologici MAFLD, HBV, HCV e alcol; dopo matching non sono emerse differenze significative di OS e RFS tra i gruppi (97). In maniera analoga, Yang et al. non hanno osservato differenze significative di OS o RFS tra NAFLD-HCC e HBV-HCC né prima né dopo propensity score matching (89). La metanalisi di Su et al. amplia ulteriormente questo confronto, mostrando che, nel complesso delle evidenze disponibili, l'HCC associato a NAFLD sottoposto a trattamento chirurgico non presenta una prognosi significativamente peggiore rispetto agli HCC di altra eziologia, pur in presenza di eterogeneità tra studi e popolazioni (98). I nostri risultati si inseriscono quindi in una letteratura che non documenta, nel complesso, un peggioramento degli outcome oncologici dopo resezione attribuibile alla sola eziologia metabolica.

L'analisi mediante propensity score matching condotta nel nostro studio rafforza soprattutto quest'ultimo aspetto. Il matching ha consentito di ottenere 68 coppie con un buon bilanciamento delle covariate incluse nel modello. Anche nella popolazione appaiata non sono emerse differenze significative tra le due eziologie in termini di complicanze postoperatorie e sopravvivenza globale. L'analisi mediante modello di Cox stratificato per coppia ha confermato l'assenza di differenze statisticamente significative nella sopravvivenza tra i pazienti con eziologia virale e quelli con eziologia dismetabolica. Nel complesso, l'analisi appaiata deve pertanto essere interpretata come un'analisi di sensibilità che supporta e rafforza i risultati osservati nella coorte completa, senza tuttavia dimostrare l'equivalenza prognostica tra i due gruppi. Il confronto con lo studio He.RC.O.Le.S. permette infine di definire meglio il contributo specifico del presente lavoro. Il nostro studio non rappresenta il primo confronto chirurgico tra HCC metabolico e HCC di eziologia virale, già affrontato da Conci et al. e da altre serie. Il suo interesse risiede piuttosto nella valutazione longitudinale della composizione eziologica

di una casistica chirurgica monocentrica estesa fino al 2025 e nell'approfondimento del rapporto tra eziologia, AFP e caratteristiche tumorali. Rispetto al registro He.RC.O.Le.S., la natura monocentrica garantisce una maggiore uniformità del contesto assistenziale, ma si associa inevitabilmente a una numerosità inferiore e a una minore generalizzabilità. Le due popolazioni non sono pertanto direttamente sovrapponibili, e tale differenza deve essere tenuta presente nell'interpretazione degli outcome.

Il presente studio è caratterizzato da alcune ulteriori limitazioni. In primo luogo, la natura retrospettiva e monocentrica espone al rischio di bias di selezione e di informazione e determina una diversa completezza dei dati per le singole variabili e per gli outcome considerati. In secondo luogo, l'attribuzione dell'eziologia dismetabolica è stata effettuata secondo criteri operativi prestabiliti dagli sperimentatori e non coincide necessariamente con la diagnosi formale di MASLD secondo i criteri attualmente vigenti; il confronto con studi basati sulle precedenti definizioni di NAFLD o MAFLD deve quindi essere effettuato con cautela. La numerosità relativamente contenuta del gruppo dismetabolico limita inoltre la precisione di alcune stime, come dimostrato dall'ampio intervallo di confidenza dell'HR ottenuto dopo matching. Il propensity score matching, pur riducendo lo sbilanciamento delle caratteristiche osservate, non può infine eliminare il confondimento dovuto a variabili non misurate.

Un'ulteriore limitazione riguarda l'interpretazione prognostica. Le curve di Kaplan–Meier e il log-rank test forniscono un confronto non aggiustato della sopravvivenza, mentre il matching costituisce un'analisi di sensibilità riferita a una sottopopolazione selezionata. Non è stata effettuata un'analisi multivariabile della sopravvivenza sull'intera coorte; pertanto, non è possibile trarre conclusioni definitive sul ruolo prognostico indipendente dell'eziologia.

3.4 Conclusioni

Nel complesso, i risultati delineano una popolazione chirurgica in progressiva trasformazione. Alla riduzione della quota relativa degli HCC virali si associa una crescente rappresentazione di pazienti con eziologia dismetabolica, caratterizzati da un profilo clinico e cardiometabolico differente. In questa popolazione, la resezione epatica

ha mostrato outcome postoperatori complessivamente comparabili a quelli dei pazienti con eziologia virale, mentre non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle curve di OS e RFS. Parallelamente, l'associazione tra eziologia dismetabolica e livelli inferiori di AFP, mantenuta anche dopo aggiustamento per dimensioni tumorali e altre covariate, emerge come un risultato meritevole di ulteriore approfondimento. Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che la transizione eziologica dell'HCC stia modificando soprattutto le caratteristiche del paziente che giunge alla chirurgia, rendendo sempre più rilevante una selezione individualizzata che integri funzione epatica, caratteristiche oncologiche, comorbidità metaboliche e cardiovascolari e rischio operatorio, senza considerare l'eziologia isolatamente come determinante dell'indicazione chirurgica o della prognosi.

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 nonalcoholic 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 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:10.1007/978-3-31955780-9_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 LIRADS: 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. Baiocchini 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, Boșca 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/ecogperformance-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 scorematched 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. Giuliante 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:10.20517/23945079.2021.138

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. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al.; NAFLD Nomenclature Consensus Group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Journal of Hepatology. 2023;79(6):1542–1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.

69. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.

70. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. doi:10.1002/hep.28431.

71. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000004.

72. Ho GJK, Tan FXN, Sasikumar NA, Tham EKJ, Ko D, Kim DH, et al. High Global Prevalence of Steatotic Liver Disease and Associated Subtypes: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(13):2423–2432.e1. doi:10.1016/j.cgh.2025.02.006.

73. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nature Medicine. 2018;24(7):908–922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.

74. Zhu C, Tabas I, Schwabe RF, Pajvani UB. Maladaptive regeneration—the reawakening of developmental pathways in NASH and fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(2):131–142. doi:10.1038/s41575-020-00365-6.

75. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in NASH. Gastroenterology. 2020;158(7):1913–1928. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.311.

76. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2021;18:223–238. doi:10.1038/s41575-020-00381-6.

77. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2022;23(4):521–530. doi:10.1016/S1470-2045(22)00078-X.

78. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022;20(2):283–292.e10. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.002.

79. Vitellius C, Desjonqueres E, Lequoy M, Amaddeo G, Fouchard I, N'Kontchou G, Canivet CM, Ziol M, Regnault H, Lannes A, Oberti F, Boursier J, Ganne-Carrie N. MASLD-related HCC: Multicenter study comparing patients with and without cirrhosis. JHEP Rep. 2024;6(10):101160. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101160.

80. Kim BH, Park JW. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. J Liver Cancer. 2024. doi:10.17998/jlc.2024.03.13.

81. van Son KC, van Eekhout KMA, de Vos-Geelen J, Klümpen HJ, Tjwa ETTL, de Bruijne J, et al. Increasing incidence and changing trends in etiology & survival rates in HCC in a European cohort. JHEP Rep. 2026;8(10):101924. doi:10.1016/j.jhepr.2026.101924.

82. Wang X, Zhang L, Dong B, et al. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC. Hepatology. 2025;82(5):1303–1324. doi:10.1097/HEP.0000000000000786.

83. Ferguson D, Finck BN. Pathogenesis of MASLD and MASH – role of insulin resistance and lipotoxicity. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2024. doi:10.1111/apt.17930.

84. Chaudhary SP, Reyes S, Chase ML, Govindan A, Zhao L, Luther J, et al. Resection of NAFLD/NASH-related Hepatocellular Carcinoma (HCC): Clinical Features and Outcomes Compared with HCC Due to Other Etiologies. Oncologist. 2023;28(4):341–350. doi:10.1093/oncolo/oyac251.

85. Koh YX, Tan HJ, Liew YX, Syn N, Teo JY, Lee SY, et al. Liver Resection for Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Hepatocellular Carcinoma. J Am Coll Surg. 2019;229(5):467–478.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2019.07.012.

86. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78(6):1922–1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466.

87. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, IJzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. Br J Surg. 2010;97(9):1331–1339. doi:10.1002/bjs.7194.

88. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. World J Surg. 2023;47(1):11–34. doi:10.1007/s00268-022-06732-5.

89. Yang T, Hu LY, Li ZL, et al. Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Multicenter Propensity Matching Analysis with HBV-HCC. J Gastrointest Surg. 2020;24(2):320–329. doi:10.1007/s11605-018-04071-2.

90. Xiong KG, Ke KY, Kong JF, Lin TS, Lin QB, Lin S, Zhu YY. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases the risk of complications after radical resection in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol. 2024;22(1):117. doi:10.1186/s12957-024-03385-7.

91. Kong Q, Kong D, Li B, Peng W, Chen Z. Impact of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty/Steatotic Liver Disease on Hepatocellular Carcinoma Incidence and Long-Term Prognosis Post-Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acad Radiol. 2025;32(11):6514–6527. doi:10.1016/j.acra.2025.01.003.

92. Watanabe Y, Aikawa M, Oshima Y, Kato T, Takase K, Watanabe Y, Okada K, Okamoto K, Koyama I. Outcomes after laparoscopic or open liver resection for nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching study. Surg Endosc. 2024;38(7):3887–3904. doi:10.1007/s00464-024-10937-1.

93. Xu H, Liu Y, Wei Y. Impact of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on the outcomes following laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Surg Endosc. 2024;38(11):6456–6463. doi:10.1007/s00464-024-11239-2.

94. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025;83(2):502–583. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018.

95. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018.

96. 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. 2004;240(2):205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

97. Conci S, Cipriani F, Donadon M, Marchitelli I, Ardito F, Famularo S, et al.; He.RC.O.Le.S Group. Hepatectomy for Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) related HCC: Propensity case-matched analysis with viral- and alcohol-related HCC. Eur J Surg Oncol. 2022;48(1):103–112. doi:10.1016/j.ejso.2021.07.015.

98. Su JY, Deng ZJ, Teng YX, Koh YX, Zhang WG, Zheng MH, et al. Prognosis after hepatic resection of patients with hepatocellular carcinoma related to non-alcoholic fatty liver disease: meta-analysis. BJS Open. 2023;7(1):zrac167. doi:10.1093/bjsopen/zrac167.

99. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al.; HCC-NAFLD Italian Study Group. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. Hepatology. 2016;63(3):827–838. doi:10.1002/hep.28368.

100. Ueno M, Takeda H, Takai A, Seno H. Risk factors and diagnostic biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma: Current evidence and future perspectives. World J Gastroenterol. 2022;28(27):3410–3421. doi:10.3748/wjg.v28.i27.3410.

101. Guan MC, Ouyang W, Liu SY, Sun LY, Chen WY, Tong XM, Zhu H, Yang T. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2022;21(6):559–568. doi:10.1016/j.hbpd.2022.05.003.