

EPATOCARCINOMA
LINEE GUIDA A.I.S.F.
PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA



a cura della Commissione "Epatocarcinoma"
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Redatto da:

*Luigi Bolondi - Massimo Colombo (coordinatori), Carlo Bartolozzi, Massimo Bazzocchi,
Riccardo Bottelli, Luigi Buscarini, Nicola Caporaso, Gaetano Capuano, Fabio Farinati,
Tito Livraghi, Vincenzo Mazzaferro, Alighieri Mazziotti, Gian Ludovico Rapaccini,
Silvia Saccheri, Tommaso Stroffolini, Franco Trevisani*

INDICE

INTRODUZIONE	239
Metodi di sviluppo delle linee guida	239
Epidemiologia dell'epatocarcinoma in Italia	239
Storia naturale	240
VALUTAZIONE CRITICA DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE	241
Marcatori sierologici	241
Ecografia ed eco-Color-Power-Doppler	242
Tomografia Computerizzata	244
Risonanza Magnetica	245
Angiografia, Arterio-TC, Porto-TC e Lipiodol TC	245
Biopsia epatica percutanea	246
<i>Diagnosi di Epatocarcinoma nel paziente cirrotico</i>	247
VALUTAZIONE CRITICA DEI CRITERI PER LA STADIAZIONE	248
Criteri prognostici e parametri clinici e funzionali per la scelta del trattamento	248
Parametri morfologici	250
<i>Stadiazione dell'Epatocarcinoma nel paziente cirrotico</i>	252
VALUTAZIONE CRITICA DELLE PROCEDURE TERAPEUTICHE	252
Premesse sulla realtà italiana	252
Terapia medica	253
Terapie loco-regionali percutanee	253
Terapie loco-regionali intraarteriose	257
Resezione chirurgica	258
Trapianto ortopedico di fegato	260
Altri trattamenti	261
Il monitoraggio post terapia	261
Il trattamento delle recidive	262
<i>Criteri per l'esclusione del trattamento chirurgico o loco-regionale percutaneo</i>	262
<i>Terapia dell'Epatocarcinoma unifocale in fegato cirrotico</i>	263
<i>Terapia dell'Epatocarcinoma multifoclae in fegato cirrotico</i>	263
PROBLEMI NON DEFINITI	264
Strategia di screening	264
Prevenzione dell'epatocarcinoma	265
Trattamento multimodale e combinato	266
Prevenzione delle recidive	266
EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA INSORTO SUL FEGATO SANO	267
Epidemiologia	267
Fattori di rischio e Carcinogenesi	267
Diagnosi	268
Aspetto anatomo-patologico e stadio di malattia alla diagnosi	268
Terapia e sopravvivenza	268



SCHEDA TECNICHE	269
Ecografia e Color-Power-Doppler	269
Biopsia percutanea guidata	270
Alcolizzazione percutanea	270
Ipertemia interstiziale	271
Chemoembolizzazione arteriosa transcateretere	272
BIBLIOGRAFIA	274

INTRODUZIONE

L'epatocarcinoma rappresenta un problema di rilevante importanza clinica in cui il rapido e complesso accumulo di nuove conoscenze e l'introduzione di nuove tecnologie ha creato divergenze di comportamento in ambito diagnostico e terapeutico.

Il presente documento, elaborato dalla Commissione AISF, ha lo scopo di identificare, in base alle evidenze scientifiche disponibili, criteri uniformi per la valutazione e il trattamento del paziente affetto da epatocarcinoma. Nel fare questo, la Commissione ha tenuto conto della realtà sanitaria nazionale, intesa sia dal punto di vista organizzativo che delle risorse disponibili.

METODI DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

Gli esperti della Commissione hanno cercato di individuare le evidenze scientifiche obiettive sui criteri per la diagnosi e la terapia. Tuttavia, in questo più che in altri settori della epatologia clinica, alla ridondanza di studi descrittivi in cui vengono illustrate nuove tecnologie fa da riscontro una estrema scarsità di studi randomizzati controllati. Esistono pertanto numerose situazioni in cui mancano dimostrazioni scientifiche sul comportamento diagnostico-terapeutico da adottare. In questi casi si è fatto ricorso anche al parere degli esperti e l'indicazione fornita rimane aperta a integrazioni o modifiche in base agli studi futuri.

Per ogni problematica sottoposta ad analisi sono state identificate: a) i concetti chiave, per i quali esistono buone evidenze scientifiche o una esperienza clinica sufficiente, supportata da un concorde parere degli esperti; b) le prospettive di sviluppo e aree di ricerca in quei settori ove recenti innovazioni tecnologiche fanno supporre un'importante modifica della pratica clinica, ma il cui impatto non è ancora stato dimostrato dagli studi disponibili; c) i "problemi aperti" ove le evidenze scientifiche sono scarse e i pareri degli esperti contrastanti.

Per la produzione delle linee guida ci si è avvalsi di una metodologia derivata dal metodo RAND (Kahn, 1988) che combina nel modo più esplicito possibile il parere degli esperti e le indicazioni della letteratura, integrandolo con le modalità operative della Agency for Health Care Policy and Research. Il risultato del lavoro della commissione è stato sottoposto ad una prima revisione critica alla riunione Monotematica AISF di Bologna (ottobre 1998), ed è stato successivamente rielaborato in base ai nuovi dati emersi dalla letteratura e dalla conferenza di consenso EASL di Barcellona (settembre 2000).

EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATOCARCINOMA IN ITALIA

L'epatocarcinoma è divenuto un prioritario problema sanitario in Italia. La mortalità per tale patologia è incrementata da 4.8 decessi per 100.000 abitanti nel 1969 a 10.9 decessi nel 1994. Non è chiaro se questo riflette un'incremento numerico reale dei casi di tumore piuttosto che il risultato di un'aumentata sensibilità delle metodiche diagnostiche disponibili. E' probabile che i progressi nella terapia abbiano aumentato la attesa di vita dei pazienti con cirrosi, malattia che rappresenta il singolo più importante fattore di rischio per epatocarcinoma, con conseguente maggiore probabilità di sviluppo del cancro. Vari studi prospettici concordano per un'incidenza annua del 3% di epatocarcinoma nei pazienti con cirrosi compensata (Colombo, 1991).

Studi caso-controllo hanno evidenziato anche in Italia la forza dell'associazione tra cancro del fegato ed infezione cronica con i virus dell'epatite B e C (Stroffolini, 1992, Simonetti, 1992). L'infezione cronica virale è un fattore di rischio per epatocarcinoma non solo perché induce cirrosi ma anche mediante meccanismi diversi visto che la presenza del virus raddoppia il rischio di tumore nei pazienti con cirrosi (Simonetti, 1992).

Una recente indagine svolta in 14 centri ha definito le caratteristiche dell'epatocarcinoma in Italia al momento della diagnosi (Stroffolini, 1998). In tale studio, svolto dal maggio 1996 al maggio 1997, sono stati reclutati sia i casi di nuova diagnosi (casi incidenti) che quelli diagnosticati prima del maggio 1996, ma ancora in osservazione presso i vari centri (casi prevalenti). Per questi ultimi sono state registrate le caratteristiche al momento della diagnosi. Dei 1148 soggetti studiati il 71.1% era sieropositivo per il virus C mentre solo l'11.5% era sieropositivo per HBsAg rispetto al 30.3% emerso in uno studio multicentrico precedente (1979-1980) (Pagliaro, 1983). L'età media alla diagnosi supera i 60 anni, con una differenza però tra pazienti HBsAg positivi e quelli anti-HCV positivi (59.3 anni verso 65.6 anni; $P < 0.01$). Il tumore incide maggiormente nei maschi con un rapporto maschi/femmina di 10.4:1 nei pazienti HBsAg positivi e 2.8:1 in quelli anti-HCV positivi. La cirrosi era presente nel 93.1% dei casi, con maggiore prevalenza per i pazienti anti-HCV positivi. L'anti-HCV era più frequente nei pazienti con cirrosi che nei non cirrotici (73.2% verso 43.9%; $P < 0.01$). Di riflesso, i marcatori virali erano frequentemente assenti nei non cirrotici che nei cirrotici (40.9% verso 10.0%; $P > 0.01$). Il 58% dei pazienti aveva elevati livelli sierici di AFP (> 20 ng/ml): tuttavia, solo il 18% dei casi presentava valori diagnostici (> 400 ng/ml). Nella maggioranza dei casi il tumore si presentava in forma mononodulare (44.6%), seguita dalla multinodulare (44.2%), diffusa (8.4%) e massiva (2.8%). Nel 34% dei pazienti con tumore mononodulare il tumore aveva un diametro inferiore a 3 cm. Dall'insieme di questi dati, da precedenti studi di popolazione (Guadagnino, 1997) e caso-controllo (Chiaromonte, 1996) si ritiene che l'elevata mortalità per cancro epatico in Italia rifletta l'esistenza di una ampia coorte di soggetti che avevano contratto HCV per via iatrogena negli anni '50 e '60, quando l'uso di siringhe di vetro era ampiamente diffuso nella pratica medica privata e pubblica. In base a questa ipotesi il numero di epatocarcinomi correlati a questa forma di epatite dovrebbe diminuire lasciando spazio al tumore originato da infezioni trasmesse nella popolazione giovanile con la droga in vena.

STORIA NATURALE

La storia naturale dell'epatocarcinoma è eterogenea e solo parzialmente nota. Dal punto di vista pratico si distinguono due forme cliniche di tumore: il tumore che si sviluppa in pazienti con fegato sano e quello che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica. Il primo tumore è raro ($< 5\%$ di tutti i casi) e solo occasionalmente associato ai noti fattori di rischio per l'epatocarcinoma. Poiché non è possibile effettuare programmi di screening e sorveglianza, la diagnosi del tumore su fegato sano è quasi sempre tardiva e la sua storia naturale è di fatto poco conosciuta. Invece, l'epatocarcinoma che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica può essere precocemente identificato con programmi di screening e sorveglianza, poiché sono noti i fattori di rischio. La storia naturale dell'epatocarcinoma associato a cirrosi è meglio conosciuta ancorché in modo parziale.

Studi prospettici di sorveglianza di pazienti con epatopatia cronica hanno dimostrato che la maggioranza dei casi di epatocarcinoma ($> 70\%$) si sviluppa inizialmente come tumore singolo. Non è chiaro se la minoranza (30%) che sembra svilupparsi come tumore plurifocale, prenda origine da un unico clone di cellule neoplastiche, che precocemente metastatizza nel fegato, oppure, come sembra più probabile, da più cloni cellulari che si sviluppano indipendentemente. La velocità di crescita dell'epatocarcinoma, intesa come raddoppio del volume misurato con US o CT, varia da 1 mese a 20 mesi (Barbara, 1992). Pertanto la identificazione di un piccolo epatocarcinoma non garantisce in tutti i casi la precocità biologica del tumore e la misurazione del volume del tumore alla prima diagnosi non predice con accuratezza la sopravvivenza del paziente.

Quest'ultima invece correla bene con il grado di compromissione epatica misurato con i parametri di Child, con il volume del tumore e con le caratteristiche di accrescimento del tumore. I tumori clinicamente più aggressivi sono sprovvisti di pseudocapsula fibrosa (epatocarcinomi infiltranti), hanno un elevato indice istologico di proliferazione cellulare, e talvolta si associano ad elevati livelli sierici di AFP. Agli albori dello screening ecografico il paziente con cirrosi compensata (Child-Pugh A) ed epatocarcinoma di diametro inferiore a 5 cm ha una prospettiva di sopravvivenza naturale del 25% a tre anni (Cottone 1989, Barbara, 1992, Livraghi, 1995) e nel 90% dei casi il decesso è causato da insufficienza epatocellulare o emorragia digestiva. Nell'ultima decade la storia naturale dell'epatocarcinoma è stata ridefinita tenendo in considerazione due fatti: 1) la maggioranza dei tumori piccoli precocemente identificati vengono sostanzialmente sottoposti a trattamenti curativi come il trapianto ortotopico di fegato, la resezione chirurgica e la ablazione termica o chimica. Per questa ragione, la "storia naturale" del paziente con tumore precoce e fegato ben compensato è sostanzialmente quella che risulta dopo trattamento, con sopravvivenze a 5 anni che vanno dal 27% per i tumori correttamente trattati con iniezione percutanea di alcol (Livraghi, 1995) al 74% dei tumori trattati con trapianto epatico (Mazzaferro, 1996). 2) l'affinamento dei metodi di stadiazione ha permesso di selezionare con molta accuratezza i pazienti da trattare. Di conseguenza, un elevato numero di pazienti non eligibili a trattamenti curativi per età, avanzato stadio clinico della cirrosi e numero e volume del tumore, sono stati inseriti in studi randomizzati controllati per la valutazione di terapie palliative. Sono state così raccolte precise informazioni sulla storia naturale nei pazienti non trattati che hanno permesso di definire il decorso clinico di pazienti con malattia tumorale in stadio intermedio/avanzato. Secondo il gruppo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Llovet 1999), i pazienti possono essere suddivisi in quattro stadi. Stadio A, già descritto come stadio "precoce" del tumore cioè un tumore singolo inferiore a 5 cm oppure fino a 3 tumori di diametro inferiore a 3 cm l'uno in un paziente con cirrosi compensata (Child-Pugh A o B). Stadio B, tumore multinodulare in un paziente con cirrosi compensata senza fattori negativi di prognosi e cioè: performance status 1 o 2, assenza di metastasi vascolare e localizzazione extraepatica, assenza di sintomi costituzionali. La sopravvivenza spontanea a 3 e 5 anni di questi pazienti, è 50% e 16%. Stadio C, sono gli stessi pazienti dello stadio B con fattori negativi di prognosi. La sopravvivenza spontanea a 3 e 5 anni di questi ultimi è 28% e 7%. Infine, lo stadio D include pazienti con tumore in fase terminale per dimensioni, deterioramento clinico del fegato (Child-Pugh C) e presenza di sintomi. La sopravvivenza spontanea di questi pazienti a 3 e 5 anni è pari rispettivamente al 10% e 0 %.

VALUTAZIONE CRITICA DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE

MARCATORI SIEROLOGICI

Alfafetoproteina (AFP). Questo marcatore è dosabile con test radioimmunologici e immunoenzimatici: i valori normali nell'adulto sono compresi tra 0 e 20 ng/ml. Livelli superiori a 400 ng/ml sono fortemente suggestivi per epatocarcinoma. Purtroppo, due terzi di tutti i pazienti cirrotici con piccolo epatocarcinoma hanno valori di AFP inferiori a 200 ng/ml ed un terzo di tutti gli epatocarcinomi non produce elevate quantità di AFP, anche in stadi clinici avanzati. Pertanto, tra i pazienti cirrotici in sorveglianza periodica che hanno valori di AFP compresi tra 20 e 200 ng/ml, prevalgono i pazienti senza tumore epatico (falsi positivi) e non quelli con epatocarcinoma. Risultati falsamente positivi possono dipendere dalla fluttuazione spontanea della infiammazione epatocellulare in corso di cirrosi, dalla epatite acuta, da tumori germinali del testicolo e gravidanza. Il test AFP è conveniente sul piano costo-efficacia nello screening di

popolazioni, dove l'effetto confondente delle malattie croniche di fegato è diluito. In questi programmi, l'utilizzo di valori di soglia elevati (400 ng/ml) aumenta la specificità diagnostica del test a scapito però della sua sensibilità. Nello studio prospettico di 2230 indigeni Alaska HBsAg sieropositivi, McMahon identificò 371 persone con valori di AFP superiori alla norma. Venti pazienti avevano un epatocarcinoma, 15 dei quali resecabili, 292 erano donne gravide e 24 avevano epatite. Il test AFP non è vantaggioso sul piano costo-efficacia nella sorveglianza dei pazienti con cirrosi, sia per l'eccesso (50%) di risultati falsamente positivi che per l'elevato numero (30%) di casi falsamente negativi rappresentato dagli epatocarcinomi che non secernono AFP (McMahon, 1990). Una discreta quota di pazienti cirrotici ha persistente elevazione dei livelli di AFP; questi pazienti hanno maggior rischio di sviluppare l'epatocarcinoma nell'arco di 4 anni di osservazione, rispetto ai pazienti con valori di AFP persistentemente normali (RR: 13.4 vs 1) (Colombo, 1991). Diversi autori hanno tentato di migliorare la specificità diagnostica dell'AFP sfruttando la differente struttura in carboidrati presente nell'AFP. Lo scopo era di risolvere i dubbi diagnostici nei pazienti con elevati valori di AFP e nessuna evidenza radiologica di epatocarcinoma. L'AFP presente nei pazienti con epatocarcinoma ha un tasso di carboidrati reattivi con l'agglutinina A della lens culinaris (LCA) e con la fitoemoagglutinina maggiore di quello presente nella AFP di pazienti senza epatocarcinoma. Nel 73% dei pazienti con cirrosi erano misurabili livelli di AFP "atipica", 3-18 mesi prima dello sviluppo di epatocarcinoma (Sato, 1993). Con tecnica di polimerizzazione a catena (PCR), è possibile misurare la presenza in circolo di sequenze di RNA messaggero dell'AFP. Questo marcatore è considerato espressione della presenza in circolo di epatociti neoplastici: in alcuni studi questo marcatore correlava con la presenza di metastasi extraepatiche e con la prognosi di epatocarcinoma (Yamashiki, 1999) Tuttavia sensibilità e specificità diagnostica di questo marcatore sono dibattute.

La des-gamma-carbossi-protrombina (DCP) è un marcatore sierologico di epatocarcinoma meno diffuso dell'AFP. Con test radioimmunologici e immunoenzimatici, la DCP è stata identificata nel siero del 50-95% dei pazienti con epatocarcinoma. Tuttavia, poiché solo una quota minore (27%) di tutti i pazienti con piccolo epatocarcinoma sono DCP sieropositivi, questo marcatore non è adatto per programmi di sorveglianza finalizzati alla diagnosi precoce del tumore. La probabilità di risultati falsamente positivi con DCP è bassa (5%) (Liebman, 1984).

Altri marcatori sierologici di epatocarcinoma includono gli isoenzimi della gamma-GT, l'isoferritina e l'alfafucosidasi: nessuno di questi marcatori si è rivelato più vantaggioso dell'AFP in termini di accuratezza diagnostica.

ECOGRAFIA ED ECO-COLOR-POWER DOPPLER

L'obiettivo dell'esame ecografico convenzionale è rilevare lesioni focali nel contesto del parenchima epatico. Il potere di risoluzione, e quindi la sensibilità della metodica, variano in funzione delle apparecchiature (delle quali esistono diverse generazioni tuttora in uso), delle caratteristiche fisiche e strutturali della lesione, della sua localizzazione anatomica e delle caratteristiche del paziente. L'ecografia è inoltre, più di ogni altra tecnica d'indagine, operatore-dipendente, sia per quanto riguarda l'esecuzione che l'interpretazione; pertanto di questi limiti occorre tenere conto nel giudicarne i risultati. La presenza di steatosi associata all'epatopatia, la costituzione obesa, l'ascite abbondante, la scarsa collaborazione del paziente costituiscono fattori che limitano notevolmente la resa diagnostica dell'indagine. Inoltre certe porzioni del fegato (in particolare il segmento 7°) vengono visualizzate con difficoltà anche dagli operatori più esperti. Un ultimo problema è causato dalle caratteristiche strutturali della lesione che in rari casi, o in certi momenti evolutivi, sono sovrapponibili a quelle del fegato cirrotico circostante e che pertanto risultano "isoeogene" (e perciò non visibili).

In condizioni ottimali di visualizzazione, con le più moderne apparecchiature, possono essere visualizzate lesioni di 1 cm di diametro o anche inferiori. La visualizzazione di tali lesioni non è peraltro la regola e deve piuttosto essere considerata occasionale. Occorre poi sottolineare che il fegato cirrotico, particolarmente nelle forme avanzate, presenta disomogeneità strutturali che a volte danno adito a dubbi interpretativi nei riguardi dei noduli di dimensioni inferiori a 2 cm. Negli studi di screening e sorveglianza infatti, nei quali si controllano semestralmente pazienti affetti da cirrosi epatica, la dimensione media dei noduli di epatocarcinoma al momento della diagnosi è di circa 3 cm (Oka, 1990; Colombo 1991; Cottone, 1994; Pateron, 1994).

Come per le metodiche radiologiche o di MR, gli studi relativi alla accuratezza diagnostica dell'ecografia peccano di numerosi "bias" metodologici, soprattutto per quanto riguarda il criterio standard per definire la diagnosi finale. In genere infatti vengono utilizzati controlli interni o altre metodiche delle quali si vuole definire, per confronto, la sensibilità diagnostica ("incorporation bias"). Nel complesso comunque la sensibilità riportata in letteratura è di oltre il 90% per le lesioni > 3 cm; del 60-90% per quelle di 2-3 cm e del 40-60% per le lesioni < 2 cm. (Takayashu, 1990). Alcuni studi che utilizzano come gold standard lo studio dei fegati espantati o pezzi operatori (Dodd, 1992), hanno dimostrato una sensibilità dell'ecografia piuttosto bassa (45%), soprattutto per le piccole lesioni.

I noduli di epatocarcinoma hanno un aspetto ecografico variabile in rapporto al momento evolutivo e alle caratteristiche strutturali intrinseche. Nei noduli di piccole dimensioni predomina l'aspetto ipoecogeno, anche se nel 20-25% dei casi si possono riscontrare noduli iperecogeni con caratteristiche simili a quelle degli angiomi (Bolondi, 1992). Nelle neoplasie di più grandi dimensioni predomina l'aspetto disomogeneo o misto e in non pochi casi è presente un aspetto "a bersaglio" con alone ipoecogeno periferico che corrisponde ad una zona ad elevata proliferazione (Wernecke, 1992). Il polimorfismo strutturale rende impossibile la diagnosi differenziale con le altre lesioni focali epatiche maligne e benigne basata sui soli criteri morfologici. Il reperto che può orientare fortemente verso la diagnosi di epatocarcinoma è la presenza di trombosi del tronco principale e/o delle branche secondarie della vena porta. Questo elemento morfologico va sempre ricercato accuratamente anche ai fini della stadiazione.

La disponibilità di apparecchiature dotate di Doppler pulsato e Color e Power Doppler ha ampliato le potenzialità diagnostiche dell'ecografia sia per la diagnosi di trombosi portale (Tanaka, 1993) che per lo studio delle lesioni focali. Grazie a queste metodologie è infatti possibile ottenere informazioni relative alla vascolarizzazione delle lesioni, utili per la diagnosi di natura. L'epatocarcinoma presenta infatti una vascolarizzazione prevalentemente arteriosa che si traduce in segnali di tipo pulsatile, con velocità di flusso sistolico particolarmente elevate, sia intra che peritumorali (Taylor, 1987). La maggior parte delle metastasi appaiono invece ipovascolarizzate (Nino-Murcia, 1992), ad eccezione delle metastasi da tumori endocrini e da melanoma, che possono presentare segnali Doppler relativamente simili a quelli dell'epatocarcinoma. Fra le varie lesioni focali epatiche, l'iperplasia nodulare focale può presentare segnali arteriosi ad alta velocità di flusso, che si differenziano peraltro dalle lesioni maligne per la disposizione "a raggiera" dei segnali e per il diverso profilo del tracciato flussimetrico (Uggowitz, 1997; Gaiani, 2000).

Il reperto di segnali vascolari arteriosi è particolarmente importante per la diagnosi differenziale con i noduli macrorigenerativi o displastici in cirrosi, nei quali questi segnali sono assenti (Koito, 1998; Lencioni, 1996). Nelle lesioni maligne inoltre i segnali vascolari presentano indici di resistenza significativamente più elevati (Gaiani, 2000). Il Power Doppler è più sensibile del Color Doppler nel rilevare questi segnali (Choi, 1996; Lencioni, 1996). Nei casi in cui Color e Power Doppler consensuali non mettono in evidenza segnali vascolari, l'uso di ecoamplificatori come il Levovist (Schering AG) si è dimostrato efficace (Tano, 1997; Tanaka, 1998).

Sono infine in corso studi che valutano le fasi vascolare e tissutale della distribuzione dei mezzi di contrasto ecografici, utilizzando particolari programmi di analisi dei segnali (imaging armonico, pulse o phase inversion, C3-mode, ecc...). I dati preliminari indicano un miglioramento della sensibilità nella identificazione di piccole metastasi (Blomley, 1999) e nella caratterizzazione di tumori di maggiori dimensioni (Wilson, 2000; Kim, 2000).

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

La diagnosi di epatocarcinoma mediante TC "spirale" si fonda sulla ipervascolarizzazione arteriosa del tumore rispetto al parenchima circostante che è rifornito prevalentemente dalla vena porta. Poiché le nuove apparecchiature permettono di eseguire un intero studio dell'addome superiore durante un solo periodo di apnea (15-16 sec) e con un solo bolo di contrasto, è ora possibile studiare le lesioni focali durante la fase arteriosa precoce (25-35 sec dall'iniezione del mezzo di contrasto), durante la fase portale (50-60 sec) e tardiva o di equilibrio (180-250 sec) (Rofflett, 1995; Oliver, 1996).

I tempi di acquisizione variano da paziente a paziente e sono influenzati principalmente da due fattori: la cinetica cardiaca e la velocità di iniezione del mezzo di contrasto (m.d.c.). Una velocità di infusione di 3-5 ml/sec permette la somministrazione di circa il 70% del contrasto in un tempo appropriato per evitare la sovrapposizione della fase arteriosa tardiva con la portale precoce. La sovrapposizione può generare errori diagnostici particolarmente nel fegato cirrotico sede di shunt artero-portali.

Dal 1995 ad oggi, è stata documentata la marcata superiorità diagnostica dello studio TC-spirale bifasico, rispetto alla TC tradizionale in fase di equilibrio, cioè dopo infusione lenta di m.d.c., od anche rispetto allo studio "dinamico" cioè dopo bolo di contrasto veloce in vena. (Patten, 1993; Oliver, 1996).

Uno studio prospettico randomizzato di 240 pazienti, disegnato per ottimizzare il protocollo di infusione e di acquisizione delle immagini, dimostra che la sensibilità diagnostica della TC spirale aumenta nettamente con iniezione rapida di m.d.c., che permette lo studio della fase arteriosa precoce a 24 sec dall'inizio dell'infusione e successivo passaggio a 180 sec, in fase di equilibrio. Invece, la fase portale pura non migliorerebbe la sensibilità diagnostica dell'esame (Mitsuzaki, 1996).

Il confronto di varie metodiche invasive come Lipiodol TC e non invasive come RM dinamica, RM spin-echo tradizionale, fase arteriosa e portale della TC spirale, rivela la superiorità diagnostica dei due esami diagnostici non invasivi, RM dinamica e TC spirale eseguiti in fase arteriose rispetto alla fase portale/tardiva (Oi 1996). La sensibilità diagnostica è rispettivamente 55% e 34% nei tumori < 1 cm; 82% e 79% nei tumori di 2-3 cm. La sensibilità della RM spin-echo e della fase portale della TC è inaccettabilmente bassa per i tumori < 1 cm (8% e 6% rispettivamente), mentre si avvicina ai valori delle altre due metodiche (79% entrambi) nei tumori > 3 cm. In questo studio viene confermata la superiore sensibilità della Lipiodol TC (92.9%), la quale però è una metodica invasiva e dotata di bassa specificità diagnostica (Mazzaferro, 1996).

Recentemente è stata introdotta nella seconda pratica clinica la TC spirale "multislice" che consente di effettuare un doppio passaggio nella fase arteriosa e potrebbe ulteriormente migliorare la sensibilità diagnostica (Murakami, 2001).

In conclusione, la TC spirale bifasica appare come una metodica dotata di alta sensibilità nella diagnosi dell'epatocarcinoma, purché l'esame venga eseguito nei tempi e con i protocolli standard. L'inosservanza di questi protocolli genera una notevole perdita di affidabilità diagnostica.

RISONANZA MAGNETICA (MR)

I più recenti apparecchi di Risonanza Magnetica (RM) permettono lo studio dell'intero addome superiore durante una sola fase respiratoria (circa 16-20 sec.). Grazie all'introduzione dei gradienti veloci e delle bobine di superficie, si ottengono immagini molto più nitide, non gravate da artefatti di movimento e caratterizzate da un rapporto segnale/rumore estremamente favorevole. Le tradizionali sequenze spin-echo T1-T2 sono quindi state generalmente sostituite dalle sequenze gradient-echo T1 in apnea e dalle turbo o fast spin-echo T2 (Shwartz, 1993; Catasca, 1994).

Un ulteriore guadagno diagnostico è stato ottenuto con l'introduzione dei mezzi di contrasto, che semplificando, si possono dividere in "positivi" e "negativi". I mezzi di contrasto positivi, a distribuzione extracellulare, si comportano come il contrasto iodato in TC, cioè aumentando l' "enhancement" delle lesioni focali ipervascolarizzate. Questi contrasti sono a base di Gadolinio, sostanza con proprietà paramagnetiche (Soyer, 1997). Il contrasto negativo, invece, costituito da nano-particelle di ossido di ferro rivestito da destrano, viene captato elettivamente dalle cellule di Kupffer del fegato sano e ne abbassa il segnale, facendo così risaltare le lesioni neoplastiche, prive di cellule di Kupffer. Dopo un'iniziale valutazione assai positiva, che metteva in evidenza un netto miglioramento della sensibilità dell'esame RM con contrasto negativo nello studio dell'epatocarcinoma, sia rispetto alla TC spirale sia rispetto alla RM con Gadolinio (Ros, 1995), sono sorte alcune perplessità sull'effettiva soppressione del segnale nel fegato cirrotico; per questo motivo attualmente si ritiene che l'indicazione principale del mezzo di contrasto negativo, o superparamagnetico, sia lo studio delle lesioni focali nel fegato sano, soprattutto quelle metastatiche (Naik, 1997).

A causa del tumultuoso progresso tecnologico della RM, non esiste quindi un vero "stato dell'arte" nella diagnosi dell'epatocarcinoma in fegato cirrotico; attualmente le sequenze "fast", unite allo studio dinamico con Gadolinio, sono quelle accreditate di migliore sensibilità e specificità.

ANGIOGRAFIA, ARTERIO-TC, PORTO-TC, E LIPIODOL-TC

L'avvento delle nuove metodiche diagnostiche non invasive, soprattutto la TC spirale e la RM con sequenze "fast", ha ridimensionato l'utilizzo dell'angiografia a scopo diagnostico. Infatti la sensibilità dell'esame angiografico "semplice" è inaccettabilmente bassa e cioè circa il 40% nei tumori < 1.5 cm e 60-80% nei tumori fino a 3 cm (Choi, 1989; Hayashi, 1987; Oka, 1990). Le metodiche cosiddette "assistite angiograficamente", cioè gli esami diagnostici che si avvalgono dell'angiografia come supporto per introdurre un mezzo di contrasto direttamente nel sistema arterioso hanno maggiore sensibilità diagnostica. Appartengono a questa famiglia, la porto TC, l'arterio TC e la Lipiodol TC.

L'arterio-TC e la porto-TC consistono nell'esecuzione dell'esame TC, durante e subito dopo infusione di mezzo di contrasto iodato rispettivamente in arteria epatica ed in arteria mesenterica superiore. Con l'avvento degli apparecchi TC spirale, queste metodiche sono state di fatto abbandonate, perché offrono le stesse prestazioni dell'esame TC in fase arteriosa e portale, ma in modo assai più macchinoso.

La sensibilità e specificità diagnostica della Lipiodol TC, esame invasivo e ad alto costo, sono controverse. La metodica è stata ritenuta capace di evidenziare lesioni di piccole dimensioni, fino a 3 mm di diametro (Ohishi, 1988), purché non ipovascolari. La elettiva captazione del Lipiodol da parte del tumore dipenderebbe dalla tortuosità e dalla alterata permeabilità dei vasi neoplastici mentre l'assenza di vasi linfatici e di cellule di Kupffer faciliterebbe la ritenzione del Lipiodol nei noduli (Park, 1990). Negli anni novanta (Choi, 1993), la Lipiodol TC era accreditata di sensibilità variante dal 75% al 96%, seconda cioè solo alla

ecografia intraoperatoria che è considerato l'aureo standard. Invece, studi più recenti in pazienti trattati con trapianto ortotopico di fegato hanno dimostrato sensibilità diagnostica piuttosto bassa (53%-37%) ed incerta specificità (Valls, 1995; Taurel, 1995; Bisollon, 1998).

Nella Conferenza Monotematica di Barcellona sull'epatocarcinoma, la lipiodol TC non è stata inclusa tra i metodi ideali per la diagnosi e stadiazione del tumore.

Tabella: Sensibilità diagnostica delle tecniche d'immagine nei pazienti con epatocarcinoma

Tecnica	Sensibilità diagnostica		
	Tumore > 1 cm	Tumore 1-2 cm	Tumore 2-3 cm
RM dinamica	55%	70%	82%
TC spirale	34%	65%	79%
RM spin-echo	8%	54%	79%
TC portale	6%	28%	79%
TC lipiodol	83%	40%	96%
US intraoperatorio	86%	94%	98%

(Merine, 1990; Utsunomiya, 1992; Choi, 1993; Winter, 1994; Takayasu, 1995; Oi, 1996)

BIOPSIA EPATICA PERCUTANEA

La biopsia percutanea guidata è la procedura che consente di ottenere la diagnosi istopatologica di epatocarcinoma; soltanto in casi selezionati essa può essere utilmente sostituita dalla biopsia sotto controllo laparoscopico. Preliminari alla esecuzione della biopsia sono il consenso informato e il controllo dello stato emocoagulativo del paziente. Per quest' ultimo è necessario il dosaggio di protrombinemia, PTT, e conta delle piastrine. Sono considerati permissivi per la esecuzione della biopsia valori di protrombinemia > 40-50%; valori di piastrine > 50.000/mm³; i valori di PTT non superiori al 10% del limite massimo normale; valori di fibrinogeno superiori a 100 mg% (Di Stasi, 1995).

Nella maggior parte dei casi viene utilizzata la guida ecografica e soltanto in casi particolari (sede della lesione; difficile visualizzazione ecografica della stessa) si può ricorrere a guida TC.

La biopsia dell'epatocarcinoma può essere eseguita sia con un prelievo citologico mediante ago sottile (calibro inferiore a 1 mm) oppure con un prelievo di tessuto utilizzando aghi istologici tipo Menghini o tipo Tru-cut, sia sottili, sia di calibro superiore a 1 mm. Utilizzando la guida ecografica, con o senza l'impiego di dispositivi di guida, la diagnosi ottenuta con aghi sottili per la citologia o per istologia è risultata corretta nell'83.3% di pazienti con epatocarcinoma di dimensioni inferiori o uguali a 3 cm (Fornari, 1994).

La resa diagnostica della citologia mostra globalmente una sensibilità superiore al 90% ed una specificità del 100% (Bret, 1988; Sbolli, 1990). La diagnosi citologica è tuttavia difficile o impossibile nei casi di tumore a cellule ben differenziate, come spesso si verifica nelle piccole lesioni. In pazienti con cirrosi epatica è stato pertanto suggerito sia l'impiego dell'esame istologico, utilizzando un ago sottile (microistologia) ed eseguendo possibilmente un doppio prelievo sulla lesione e sulla zona extratumorale (Kondo, 1989), sia l'esecuzione di una doppia biopsia del tumore, mediante prelievo citologico e microistologico (Sangalli, 1989).

Una indagine multicentrica ha dimostrato che la biopsia percutanea guidata con ago sottile ha una specificità del 100%; che il prelievo microistologico non comporta un vantaggio diagnostico significativo rispetto al prelievo citologico; che l'impiego della doppia biopsia (prelievo citologico ed istologico) determina un significativo miglioramento della sensibilità diagnostica, risultata pari al 97.5% (Buscarini, 1990). Questo dato è stato confermato da uno studio recente (Caturelli, 1996). La scelta tra prelievo microistologico e citologico dipende anche dalla disponibilità locale di competenze citologiche orientate alla problematica

dell'epatocarcinoma. Nelle forme ben differenziate rimane valido il criterio che l'esame istologico comparativo del nodulo e del tessuto cirrotico circostante fornisce i criteri diagnostici migliori (Kondo, 1989; Sangalli, 1989).

Le complicanze più frequenti della biopsia epatica dell'epatocarcinoma sono quelle emorragiche: su 2293 pazienti con epatocarcinoma sottoposti a biopsia con ago sottile è stato osservato un solo caso di morte, dovuta a massiva emorragia intraperitoneale; in un secondo paziente venne descritta una cospicua emorragia addominale; in entrambi i casi coesisteva cirrosi epatica (Di Stasi, 1995). Secondo una recente revisione della letteratura (Livraghi, 1997), i casi di decesso per biopsia di epatocarcinoma sono 8. Un'altra complicanza maggiore è costituita dalla disseminazione tumorale. La complicanza non è mai stata riscontrata in una serie di biopsie con ago sottile (per citologia o per istologia) eseguita in 680 pazienti con epatocarcinoma (Buscarini, 1990) mentre essa è stata rilevata in 9 casi/ 420 pazienti con epatocarcinoma sottoposti a biopsia percutanea guidata, utilizzando aghi di calibro compreso tra 1.8 e 2.1 mm (Huang, 1996).

DIAGNOSI DI EPATOCARCINOMA NEL PAZIENTE CIRROTICO

CONCETTI CHIAVE

- L'ecografia è l'indagine di primo livello per la diagnosi di Epatocarcinoma.
- L'ecografia è indicata in tutti i pazienti al primo riscontro clinico di malattia cronica di fegato.
- Nei pazienti con cirrosi epatica è indicato il dosaggio periodico (ogni 6 mesi) dell' AFP sierica.
- Nel paziente cirrotico l'elevazione dell'AFP > 200 ng/dl in assenza di lesioni nodulari deve indurre il sospetto di Epatocarcinoma, che deve essere ricercato con tutti i mezzi disponibili.
- Il riscontro ecografico di lesioni nodulari solide nel contesto di un fegato cirrotico è sospetto per epatocarcinoma.
- Il reperto ecografico di lesioni nodulari in pazienti con AFP > 200 ng/dl è patognomonico per Epatocarcinoma.
- La presenza di trombosi portale intra- o extra-epatica associata a lesioni nodulari rafforza il sospetto di Epatocarcinoma.
- La conferma della diagnosi di Epatocarcinoma (se AFP < 200) richiede una TC spirale bifasica capace di riconoscere le caratteristiche di vascularizzazione arteriosa del tumore.
- L'esame istologico ottenuto mediante biopsia ecoguidata è indispensabile nei casi in cui ecografia, TC spirale e livelli di AFP non forniscono una diagnosi certa.
- La negatività del reperto biopsico non esclude la diagnosi di Epatocarcinoma e impone la rivalutazione clinica e strumentale del paziente a intervalli di 3 mesi.
- Lo screening e la sorveglianza dei pazienti a rischio di epatocarcinoma è utile poiché permette di identificare il tumore quando è ancora piccolo e poco invasivo e poiché i progressi nel trattamento dell'epatocarcinoma possono essere fatti solo trattando pazienti con tumori piccoli e poco invasivi.

PROSPETTIVE DI SVILUPPO E AREE DI RICERCA

- Impiego del Color-Power-Doppler dopo m.d.c. ecografici (o ecoamplificatori) e delle nuove tecnologie a ultrasuoni (2a armonica, pulse inversion, C3).
- Impiego dei m.d.c. epatospecifici in M.R.
- Nuovi marcatori tissutali per la diagnosi differenziale tra macronoduli rigenerativi e epatocarcinoma ben differenziato.
- Nuovi marcatori sierologici
- Diagnosi delle lesioni preneoplastiche

VALUTAZIONE CRITICA DEI CRITERI PER LA STADIAZIONE

CRITERI PROGNOTICI E PARAMETRI CLINICI E FUNZIONALI PER LA SCELTA DEL TRATTAMENTO

La scelta del trattamento ed il suo successo in termini di sopravvivenza del paziente dipendono in larga misura dallo stadio clinico ed evolutivo della malattia neoplastica, ed in parte dalla disponibilità locale di risorse.

Criteria prognostici

Sono stati sviluppati numerosi approcci per la stratificazione dei pazienti con epatocarcinoma in senso prognostico. I più antichi criteri si fondavano su criteri unidimensionali, capaci di valutare la funzione del fegato (schema di Child-Pugh), oppure lo stato generale di salute (Performance Status) oppure la classificazione anatomica del tumore (schema TNM che misura dimensioni, numero e metastasi del tumore).

Un sistema di stadiazione che combina caratteristiche del tumore, funzione del fegato e stato di salute generale del paziente è verosimilmente il più informativo. Il più antico criterio di stadiazione è lo schema di Okuda (1985) che considera ascite, dimensione del tumore e livelli sierici di albumina e bilirubina. Lo schema suddivide i pazienti in 3 gruppi. Lo schema è stato generato con dati raccolti retrospettivamente, da pazienti in gran parte (73%) sottoposti a trattamenti specifici. Lo schema di stadiazione GETCHC (1995), è stato generato da radioterapisti francesi. I pazienti vengono stratificati in base all'indice di Karnofsky, ai livelli sierici di bilirubina, AFP e fosfatasi alcalina, e allo studio ecografico della trombosi portale. I dati erano stati raccolti prospetticamente da pazienti metà dei quali però avevano ricevuto specifici trattamenti. Il valore prognostico dello schema era stato valutato prospetticamente con il metodo di validazione interna split. In Italia è stato recentemente proposto lo schema CLIP (1998/2000). In base allo stato di Child-Pugh, dimensione e numero di tumori, studio ecografico della trombosi portale e valori di AFP, i pazienti vengono raggruppati in 6 strati. I dati erano stati raccolti prospetticamente da pazienti in gran parte (60%) trattati con terapie specifiche. Lo schema è stato sottoposto a validazione interna ed esterna. Infine, il gruppo di studio di Barcellona (Llovet 1999) ha proposto lo schema BCLC basato sui valori di Performance status, sintomi costituzionali come perdita di peso, malessere ed anoressia, invasione vascolare del tumore e diffusione extraepatica del tumore. Questo schema raggruppa i pazienti in 4 stadi (A-C), è stato costruito con dati ricavati prospetticamente da pazienti non trattati. Il limite di questo schema è di non essere ancora validato prospetticamente.

Parametri clinici e funzionali fino ad oggi utilizzati nella scelta terapeutica

La stadiazione è essenziale nelle decisioni terapeutiche. La resezione epatica consente una sopravvivenza di 5 anni superiore al 50% nei pazienti con piccolo epatocarcinoma e funzionalità epatica ben conservata (Lise, 1998). Non esiste purtroppo una singola prova di funzione epatica che identifichi i pazienti che non tollerano la resezione epatica. Le note complicanze della cirrosi come ascite, ittero, encefalopatia, ed emorragia da ipertensione portale controindicano in modo aspecifico la resezione. La misura del gradiente pressorio tra vena cava e vena porta sembra migliorare le indicazioni alla resezione epatica nei cirrotici compensati con epatocarcinoma (Bruix et al, 1996).

I parametri clinici sono modesti predittori di recidiva dopo trattamento con alcolizzazione percutanea del tumore (PEI). Solo i livelli pretrattamento di AFP < 25 ng/ml prima della PEI e > 13 ng/ml un mese dopo il trattamento correlavano in maniera significativa con l'incidenza di recidive (Pompili, 1997).

Livelli elevati di AFP, allungamento di PT, ritenzione idrosalina ed ascite sono indici predittivi negativi per la embolizzazione arteriosa (Akashi, 1991). La presenza di trombosi portale segmentaria, varici a rischio o pregresse emorragie digestive da ipertensione portale controindicano la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). I possibili danni della TACE sulla funzione epatica non sono ancora noti.

Lo stato di Child-Pugh non sembra influenzare le recidive e la sopravvivenza nei pazienti con epatocarcinoma sottoposti a trapianto di fegato (OLT). Le variabili che influenzano il risultato dell'OLT sembrano essere: dimensioni e numero del tumore, livelli di AFP pre-operatori ed infiltrazione vascolare (Collella, 1996). Le donne hanno senza eccezioni minor rischio di recidiva post-trapianto rispetto ai maschi con caratteristiche identiche del tumore (Marsh, 1997).

In conclusione:

1. La sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma é largamente condizionata dalla stadio clinico della cirrosi associata.
2. I pazienti con funzione epatica conservata (Child-Pugh A) hanno maggiori probabilità di rispondere alle terapie "curative", capaci cioè di distruggere tutto il tumore.
3. La resezione chirurgica dell'epatocarcinoma in pazienti cirrotici richiede maggiori attenzioni nella stadiazione clinica. Insufficiente massa epatica residua é la causa più frequente di insufficienza epatica post-resezione. Per questa ragione i test funzionali capaci di valutare la massa epatica funzionante potrebbero migliorare la stadiazione dei candidati alla resezione epatica.

Metodi di valutazione quantitativa della funzione epatica

Capacità di eliminazione dell'antipirina e del galattosio, clearance salivare della caffeina, "breath test" dell'aminopirina, uptake sinusoidale delle asialoglicoproteine sono potenziali test di valutazione quantitativa della funzione epatica. Tuttavia, solo il dosaggio dei metaboliti della lignocaina é stato sufficientemente utilizzato nei pazienti con epatocarcinoma candidati a trattamenti chirurgici. La lignocaina viene metabolizzata dal sistema enzimatico microsomiale P450, con formazione di monoetilglicinilidide (MEGX). Il test é semplice e di rapida esecuzione poiché il prelievo per il dosaggio della MEGX può essere effettuato 15 min dopo l'iniezione endovenosa di lignocaina. Il test rivela buona correlazione con la funzione globale del fegato. Nei pazienti con cirrosi il test MEGX predice sopravvivenza in modo più accurato dello score di Child-Pugh (Arrigoni, 1994).

Dalla revisione della letteratura, tuttavia, si evince che i test di valutazione quantitativa della funzione epatica non hanno apportato significativi vantaggi rispetto allo score clinico-laboratoristico nella gestione del paziente con epatocarcinoma. Attualmente, l'uso di questo test nella pratica clinica ed in particolare nella scelta della opzione terapeutica é ancora limitato.

PARAMETRI MORFOLOGICI

La stadiazione dell'epatocarcinoma secondo i criteri TNM (pTNM) (tab. 1) é stata introdotta nel 1987 (Hermanek, 1987). Pazienti in stadio I e II hanno sopravvivenze maggiori di pazienti in stadio III e IV, tuttavia in modo non statisticamente significativo. (Nonami, 1997). Inoltre, questa classificazione peraltro presenta incongruenze nella categoria che include tumori senza e con invasione vascolare. Un recente studio (Llovet 1999) nega valore prognostico alla classificazione TNM nei pazienti trattati con trapianto ortotopico di fegato.

Alcune "Regole generali per lo studio clinico e patologico dell'epatocarcinoma" sono state recentemente proposte da un gruppo italiano (Livraghi, 1997):

1 • Sede del tumore.

Viene identificata seguendo la descrizione in otto segmenti di Couinaud (Couinaud, 1954) o quella adottata dal Liver Cancer Study Group giapponese in cinque segmenti: Posteriore, Anteriore, Mediale, Laterale, Caudato, specificando se singolo, o multiplo o diffuso.

2 • Numero dei noduli e metastasi intraepatiche.

Viene riportata l' assenza di metastasi intraepatiche o la presenza nello stesso segmento, in due segmenti o in tre o più segmenti. Non è possibile determinare se si tratta di noduli satelliti o metastatici di una neoplasia principale o di più noduli di epatocarcinoma insorti contemporaneamente o sequenzialmente.

3 • Dimensione del tumore.

E' valutata riportando in mm il diametro maggiore ed il minore (o anche il volume) per ogni nodulo.

4 • Aspetto del bordo e contorno nodulare.

Deve essere specificato se esiste demarcazione scarsa o buona, con indicazione dell'eventuale presenza di capsula o sua assenza.

5 • Aspetto delle struttura interna del nodulo.

Solido o cistico. Se solido, indicare la presenza di necrosi o l'assenza.

6 • Invasione vascolare.

Assenza o presenza di infiltrazione e trombosi portale distale o prossimale. Assenza o presenza di infiltrazione e trombosi distale di una vena epatica o della vena cava inferiore.

7 • Invasione biliare.

Assenza o presenza di invasione biliare intraepatica o extraepatica

8 • Metastasi a distanza.

Assenza di metastasi a distanza o presenza con indicazione della sede e dell'organo.

9 • Metastasi linfonodali.

Assenza o presenza di linfonodi della Porta Haepatis o sottodiaframmatici omolaterali, epatoduodenali o in altre sedi

10 • Classificazione macroscopica.

Divisione in tipo nodulare, massivo e diffuso.

10.1) Tipo nodulare: il confine tra tumore e parenchima epatico é netto. Tre sottotipi:

- a) nodulare singolo;
- b) nodulare singolo con proliferazione circostante;
- c) singolo, ma costituito da noduli confluenti;
- d) nodulare infiltrante.

Se tumori multipli di tipo nodulare, si parla di tumore multinodulare.

10.2) Tipo massivo: tumori di grandi dimensioni che occupano più di un segmento epatico con confini irregolari.

10.3) Tipo diffuso: fegato occupato da un gran numero di piccoli noduli tumorali

Le caratteristiche morfologiche di maggior significato prognostico sono: sede, che può condizionare la scelta tra resezione chirurgica e terapie locoregionali; numero e dimensioni dei noduli, che determinano la scelta tra trattamenti curativi e trattamenti palliativi; invasione vascolare, che esclude dai trattamenti curativi; il carattere infiltrativo, che esclude la resezione chirurgica; l'invasione biliare, che può richiedere interventi particolari per via percutanea o endoscopica.

Per la definizione delle tecniche atte a identificare i parametri suddetti, vale quanto riportato nei paragrafi dedicati alla diagnosi.

Tabella 1 Classificazione TNM dell'epatocarcinoma

Stadio	Fattore		
	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3		
	T1-3	N0	M0
		N1	M0
IV A	T4	N0-1	M0
IV B	T1-4	N0-1	M1

T1: singolo, ≤ 2 cm, senza invasione vascolare.

T2: singolo, ≤ 2 cm, con invasione vascolare; multiplo, ≤ 2 cm, monolobare, senza invasione vascolare; singolo, > 2 cm, senza invasione vascolare.

T3: singolo, > 2 cm, con invasione vascolare; multiplo, ≤ 2 cm, monolobare, con invasione vascolare; multiplo, > 2 cm, monolobare, con o senza invasione vascolare.

T4: multiplo, bilobare; invasione delle maggiori branche portali o delle vene sovraepatiche.

N1: sede regionale.

M1: metastasi distanti, compreso N.

STADIAZIONE DELL'EPATOCARCINOMA NEL PAZIENTE CIRROTICO

CONCETTI CHIAVE

- La stadiazione è funzione delle possibilità di trattamento. A sua volta la scelta terapeutica è condizionata dai risultati della stadiazione morfologica e funzionale e dall' identificazione di indici predittivi di risposta al trattamento.
- La classificazione di Child-Pugh è il metodo più semplice e standardizzato per valutare la funzione epatica.
- L'età è un elemento importante per escludere il paziente con Epatocarcinoma dai trattamenti più invasivi o dal trapianto (> 65).
- Varici ad alto rischio o pregressi sanguinamenti sono controindicazioni relative alla resezione e alla TACE.
- Le caratteristiche morfologiche della neoplasia che vanno identificate per la scelta terapeutica sono: sede, numero e dimensioni delle lesioni, carattere infiltrativi o espansivo, invasione vascolare, invasione biliare.
- La metodica più sensibile e specifica per l'identificazione del numero delle lesioni è la TC spirale bifasica.
- Nei pazienti candidati a trattamento chirurgico deve essere esclusa la presenza di metastasi extraepatiche mediante scintigrafia ossea e TC total body.

PROSPETTIVE DI SVILUPPO E DI RICERCA

- Utilizzazione dei marcatori tissutali per identificare il rischio di recidive.
- MEGX test e studio del gradiente portoepatico per la valutazione funzionale.

PROBLEMI APERTI

- Diagnosi di infiltrazione vascolare nei rami portalici periferici
- Identificazione dei piccoli noduli satelliti.
- Identificazione delle metastasi extraepatiche

VALUTAZIONE CRITICA DELLE PROCEDURE TERAPEUTICHE

PREMESSE SULLA REALTÀ ITALIANA

La scelta del trattamento del paziente con epatocarcinoma è influenzata dalla gravità della malattia neoplastica e della disponibilità di adeguate risorse. In Italia la prevalenza di pazienti con epatocarcinoma è elevata (~ 10.000 nuovi casi l'anno) (Bellentani, 1994). Solo una minoranza di casi è potenzialmente trattabile con trapianto ortotopico di fegato e le risorse disponibili (~ 800 trapianti l'anno) per questa cura sono inferiori al fabbisogno. Nella maggioranza dei pazienti con epatocarcinoma la coesistenza di cirrosi limita fortemente l'approccio chirurgico tradizionale, cioè la segmentectomia e subsegmentectomia. Di conseguenza, in molti centri clinici i pazienti con epatocarcinoma sono trattati mediante iniezione percutanea intratumorale di etanolo o con termoablazione percutanea. In assoluto, il trattamento dell'epatocarcinoma è fortemente limitato dalla mancanza di una chemioterapia efficace.

TERAPIA MEDICA

Chemioterapia sistemica

Circa il 20% dei pazienti con epatocarcinoma risponde in modo obiettivo al trattamento endovenoso con chemioterapici, in particolare antracicline. Tuttavia, in nessuno studio è stato dimostrato un aumento di sopravvivenza dopo trattamento mentre è frequente la comparsa di segni clinici di tossicità da farmaco in termini di mielosoppressione e riattivazione dell'infezione HBV (Simonetti, 1997).

Antiestrogeni (Tamoxifene)

È stato ipotizzato un controllo ormonale della crescita dell'epatocarcinoma, in particolare da parte degli estrogeni. Studi clinici controllati nella efficacia terapeutica di farmaci antiestrogeni (Tamoxifen) hanno dato sia risultati favorevoli: (Farinati (1990), Martinez Cerezo (1994), Elba (1994), Manesis (1995)) che risultati sfavorevoli: (Castells (1995), Melia (1987), CLIP (1999), Metaanalisi Simonetti (1997)). Recenti studi (Villa, 2000) suggeriscono l'espressione di diverse forme di recettori per estrogeni in diverse fasi del tumore, con implicazioni prognostiche diverse. Il tumore avrebbe una distinta sensibilità a estrogeni e progestinici a seconda che esprima recettori selvaggi o mutati.

Antiandrogeni

Non esistono studi che dimostrano efficacia terapeutica di questi (Manesis, 1995; Chao, 1996; Grimaldi, 1998).

Interferone (IFN)

L'interferone alfa non ha indotto miglioramenti significativi della sopravvivenza di pazienti con epatocarcinoma (Lai, 1989; Lai, 1993; Falkson, 1995; Ikeda 2000)

Aree di ricerca e prospettive

- Profilassi primaria e secondaria con Interferone e analoghi vitaminici
- Immunoterapia con interleukine e cellule LAK
- Terapia genica

TERAPIE LOCO-REGIONALI PERCUTANEE

Alcolizzazione percutanea (PEI)

È il trattamento percutaneo più diffuso e del quale sono disponibili dati consolidati. Il trattamento può essere eseguito con la metodica tradizionale basata su multiple sessioni o in un'unica sessione ("one shot") in anestesia generale (vedi schede tecniche). La risposta obiettiva al trattamento ablativo del tumore è valutata secondo i criteri dell'OMS.

Risultati

L'efficacia ablativa della PEI è documentata istologicamente sul tumore asportato con resezione. Nei tumori di dimensioni inferiori a 5 cm, la PEI causa necrosi completa nel 73-75% dei casi e necrosi incompleta nel 90% degli altri casi (Shiina, 1991; Livraghi, 1995). La sopravvivenza media a 5 anni in quattro studi di 628 pazienti con cirrosi compensata ed epatocarcinoma singolo inferiore a 5 cm, è stata del 48% (Livraghi, 1995; Tanikawa, 1992; Okuda, 1993; Shiina, 1993), rispetto al 36% per i pazienti con epatocarcinoma multiplo (cioè fino a 3 noduli inferiori a 3 cm di diametro) (Livraghi, 1995). Nei pazienti con tecnica "one shot", con epatocarcinoma singolo, di aspetto espansivo, di dimensioni comprese tra 5 a 8.5 cm, la sopravvivenza a 3 anni è stata del 57% e con epatocarcinoma multiplo > 5 cm è stata del 42% (Livraghi, 1998).

Indicazioni

Il razionale per l'utilizzo della PEI include i seguenti punti:

- a) L'epatocarcinoma è un tumore a sviluppo intraepatico multicentrico, e la PEI può venire ripetuta su ogni nuova lesione identificata durante il follow-up.
- b) La PEI non comporta perdita significativa di tessuto non neoplastico.
- c) La mortalità dovuta alla procedura è praticamente inesistente e la morbidità è irrilevante.
- d) Il costo è contenuto. Considerando che ogni anno in Italia almeno 10.000 persone sviluppano epatocarcinoma (Bellentani, 1994) la cura di 1.000 pazienti con resezione costerebbe 30 miliardi, 100 miliardi con OLT e solo 2 miliardi con PEI (Livraghi, 1995).
- e) La procedura è semplice, per cui può essere applicata anche in centri periferici;
- f) La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con piccolo epatocarcinoma singolo è sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con resezione (Kotoh, 1994; Livraghi, 1995; Takayama, 1997; Ryu, 1997), anche se uno studio retrospettivo recente sembra assegnare una migliore sopravvivenza a 3 anni alla chirurgia (Arii, 2000). La maggiore radicalità della resezione viene in parte controbilanciata dalla assenza di mortalità peroperatoria e di danno epatico della PEI. La sopravvivenza a tre anni dei pazienti con 3 noduli di diametro \leq a 3 cm è sostanzialmente sovrapponibile a quella della TACE (Nakamura, 1994; Bronowicki, 1994; The Liver Cancer Study Group of Japan, 1994).

Sulla scorta di questi dati, la PEI viene utilizzata nei seguenti pazienti:

- a) Non trattabili chirurgicamente, con epatocarcinoma singolo < 5 cm o multiplo fino a 3 noduli ciascuno < 3 cm, con valori di coagulazione accettabili (PT > 40%, PLT > 40.000).
- b) Trattabili con resezione, con le stesse caratteristiche morfologiche ed emo-coagulative, con uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:

- età > 75 anni
- Child-Pugh B
- Pregresse emorragie digestive da varici esofagee
- Trombosi portale non neoplastica
- Sede difficile per la resezione chirurgica (centroepatica)
- Segmentectomia non effettuabile (la sola enucleazione, che non rimuove eventuali satellitosi, presenta risultati comparabili con la PEI) (Takayama, 1997).

La tecnica "one shot" in anestesia generale ha trovato scarsa diffusione e viene tuttora applicata solo in selezionati centri.

Complicanze

In uno studio di 746 pazienti trattati da differenti Autori (Livraghi, 1995), la PEI convenzionale non ha causato mortalità. Un caso di morte dovuto a necrosi epatica massiva lontana dall'area trattata ed a infarto miocardico non è stato correlato con il trattamento (Taavitsainen, 1993). Le complicanze maggiori della PEI andavano dall'1.3% al 2.4%, e comprendevano casi di insembramento neoplastico, emoperitoneo, colangite, ascesso epatico, emobilia, infarto epatico e shock. La tecnica "one shot" ha avuto mortalità dello 0.7% il tasso di complicanze maggiori è stato 4.6% (Livraghi, 1998).

Controindicazioni

Le controindicazioni specifiche alla PEI sono $PT < 40\%$ e piastrine $< 40.000 \text{ mm}^3$ (Livraghi, 1998). La tecnica "one shot" è controindicata nelle seguenti situazioni: varici esofagee a rischio di sanguinamento, marcata ipertensione portale o polmonare, cardiopatie importanti, iperfibrinolisi (Livraghi 1998).

Confronto tra PEI e altre tecniche di ablazione percutanea interstiziale

Due studi randomizzati hanno rispettivamente confrontato la PEI con iniezione di acido acetico (Ohnishi, 1998) e radiofrequenza (RF) (Livraghi, 1999).

Nel primo studio in 60 pazienti con epatocarcinoma inferiore a 3 cm, l'acido acetico ha determinato minore percentuale di recidive locali (8% vs 37%) e migliore sopravvivenza a 2 anni (92% vs 63%). La sopravvivenza libera da tumore a 3 anni dopo PEI è risultata inferiore a quella riportata da serie precedenti, probabilmente per effetto dell'analisi basata sull'intenzione a trattare.

Nel secondo studio di 86 pazienti con epatocarcinoma inferiore a 3 cm, la RF determinò la percentuale di necrosi completa maggiore (90% vs 80%), con un numero medio di sedute inferiore (1.2 vs 4.8), a fronte però di un più complicate (9.5% vs 0). Nei pazienti con cirrosi la fibrosi peritumorale svolge un "effetto forno", che determina in alcuni casi la distruzione di aree di tessuto neoplastico di volume maggiore del previsto.

Ipertermia interstiziale

L'ablazione termica dei tumori epatici mediante ipertermia interstiziale è stata perseguita utilizzando sia le onde a radiofrequenza (RF) o le microonde (che hanno una frequenza molto elevata) o il laser. Il trattamento può essere eseguito percutaneamente sotto il controllo dell'ecografia, che è capace di monitorare la inserzione dell'ago elettrodo o della fibra laser e la lesione termica prodotta, corrispondente ad uno "spot" ipercoagulo.

Le lesioni termiche ottenute sono dovute a coagulazione del tessuto attorno all'ago elettrodo o alla fibra laser. Gli studi disponibili sono ancora poco numerosi e limitati ad alcuni centri selezionati, con casistiche limitate.

Ipertermia a RF

Degli studi finora pubblicati (Rossi 1996, 1998, Livraghi, 1999, 2000, Buscatini 2001) emerge quanto segue:

Indicazioni e criteri di selezione

Sono le stesse dell'alcolizzazione percutanea. E' peraltro richiesta una migliore situazione coagulativa: $PT > 50\%$; piastrine $> 70.000 \text{ mm}^3$.

E' stata considerata una controindicazione la stretta vicinanza alla colecisti o alla via biliare principale. Il controllo dei risultati al termine del trattamento e nel tempo è fondato sul dosaggio di AFP, ecografia, TC dinamica, angiografia e biopsia guidata.

Il numero medio delle sessioni di RITA per completare il trattamento è stato pari a 3.3 (da 1 a 8), utilizzando il metodo monopolare o bipolare (Rossi, 1996); a 1.5 (da 1 a 6) utilizzando aghi elettrodo modificati. Uno dei limiti iniziali all'utilizzo di questa metodica è stato infatti rappresentato dalla limitata estensione dell'area di necrosi ottenibile con un singolo ago, con necessità di inserzioni ripetute. Un progresso in tal senso è stato ottenuto tramite l'introduzione di aghi espandibili, dotati di uncini laterali retraibili (Rossi, 1998; Nicoli 2000) o aghi a perfusione fredda, in grado di ridurre l'impedenza tissutale e di favorire così la conduzione dell'energia termica. Nello studio di Livraghi condotto su lesioni superiori a 3 cm (diametro medio di 5.4 cm) con l'utilizzo di aghi raffreddati è stata ottenuta una necrosi completa in 47,6% dei casi e pressoché completa in un ulteriore 31.7% (Livraghi, 1999; Lencioni, 1999; Livraghi, 2000). Lo stesso scopo è stato perseguito anche tramite l'associazione di embolizzazione dell'arteria epatica afferente al tumore e termoablazione, in modo da ridurre la dispersione dell'energia termica ad opera del flusso sanguigno (Buscarini, 1999; Rossi 2000). La metodica provoca intenso dolore e viene in genere eseguita in neuroleproanalgesia.

Risultati

Gli studi finora pubblicati sono limitati dai periodi relativamente brevi di follow up con conseguente difficoltà a trarre conclusioni definitive in termini di efficacia sulla sopravvivenza. In uno dei primi studi, con un follow up medio di 23 mesi (3-66), 16/39 pazienti (41%) hanno presentato una recidiva (recidive locali nel 5% dei casi; nuove lesioni nel 36% dei casi). La maggior parte delle recidive è stata trattata efficacemente con un nuovo ciclo di termoablazione. La sopravvivenza a 5 anni è risultata pari al 40%; la sopravvivenza mediana, a 44 mesi (Rossi, 1996). Una casistica di 47 pazienti con HCC del diametro medio di 29 mm sottoposti a RF percutanea o intraoperatoria, con follow up medio di 11.8 mesi, ha mostrato una sopravvivenza attuariale a 24 mesi dell'83% (Nicoli, 2000).

In uno degli ultimi studi (Rossi, 2000) 56 pazienti con noduli compresi tra 35 e 85 mm (diametro medio 47 mm) sono stati sottoposti a RF preceduta da embolizzazione dell'arteria epatica ottenendo una necrosi completa in 1 o 2 sessioni. Dopo un follow up medio di 12 mesi il rischio di recidiva e la sopravvivenza stimati ad un anno sono risultati rispettivamente del 45% e dell'87%.

Complicanze

In alcune casistiche non sono riportate complicanze di rilievo (Lencioni, 1999; Nicoli, 2000). In una delle casistiche più grandi (114 pazienti) su noduli superiori a 3 cm, viene descritto come la maggioranza dei pazienti durante la procedura ha dolore lieve o moderato, che cessa immediatamente con il termine dell'applicazione della RF e che può richiedere la sospensione temporanea della manovra. Alcuni pazienti, specie dopo inserzioni multiple dell'ago, hanno riferito dolenzia in ipocondrio dx per 1-2 giorni o presentato un minimo versamento pleurico dx, a carattere autolimitante. Come complicanze maggiori, si sono verificati un decesso (0.8%), in seguito a peritonite purulenta, attribuita ad un difetto di sterilità nella manovra (indicata a tal proposito una profilassi antibiotica), ed un emoperitoneo in un paziente con un tumore superficiale, che ha richiesto una laparotomia. L'1.8% dei pazienti ha presentato un'emorragia peritoneale autolimitante che non ha richiesto trasfusioni e il 2.6%, sempre con un tumore superficiale, ha presentato dolore che ha richiesto la somministrazione di FANS per 2-3 giorni (Livraghi, 2000). Un'alta incidenza di disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago (12,5%) è stata recentemente segnalata dal gruppo di Barcelona (Llovet, 2001), esclusivamente nelle lesioni sottocapsulari. E' stato inoltre segnalato un caso di decesso conseguente a embolia e scompenso funzionale epatico (Bolondi, 2001).

Microonde

In una serie di 18 pazienti con epatocarcinoma < 2 cm il trattamento è stato completato in un numero medio di 2.8 sessioni. Durante un follow up variabile da 11 a 33 mesi sono state osservate recidive in 3 pazienti, ritrattati con la stessa tecnica (Seki, 1994).

Laser

La metodica è stata utilizzata soprattutto per il trattamento delle metastasi e le segnalazioni in letteratura sui risultati dell'epatocarcinoma sono insufficienti (Huang, 1991).

TERAPIE LOCO-REGIONALI INTRAARTERIOSE

La chemioembolizzazione arteriosa transcateretere è il trattamento loco-regionale più frequentemente utilizzato nel trattamento dell'epatocarcinoma. Il trattamento combina l'azione antineoplastica del chemioterapico iniettato direttamente nell'arteria epatica, con l'effetto ischemico determinato dalla embolizzazione arteriosa dell'arteria afferente al tumore. L'effetto ischemico colpisce selettivamente la lesione neoplastica, poiché questa, a differenza del parenchima epatico è quasi esclusivamente vascolarizzata da una arteria.

L'epirubicina è il farmaco antiblastico più utilizzato, insieme a particelle di gelatina come agente embolizzante (Lencioni 1997). Prima dell'iniezione intraarteriosa l'epirubicina viene emulsionata con un mezzo di contrasto oleoso, il lipiodol. Il lipiodol ha la peculiarità di essere ritenuto selettivamente e per lungo tempo all'interno dei noduli neoplastici, determinando un significativo incremento della concentrazione e della durata d'azione del chemioterapico e riducendone gli effetti sistemici.

Il trattamento di chemioembolizzazione può essere esteso a tutto il parenchima epatico (o ad un intero lobo), iniettando farmaco e agente embolizzante in corrispondenza del ramo destro e/o sinistro dell'arteria epatica (chemioembolizzazione convenzionale). Il trattamento limitato ad un singolo segmento o subsegmento epatico, mediante cateterismo superselettivo della diramazione arteriosa afferente alla neoplasia è la chemioembolizzazione segmentaria o subsegmentaria. Le due procedure hanno indicazioni, efficacia e tollerabilità diverse.

Chemioembolizzazione convenzionale

La procedura è indicata nei casi con sostituzione epatica del tumore inferiore al 30%, in assenza di trombosi dei rami portalici principali.

Per quanto riguarda l'efficacia antineoplastica della chemioembolizzazione convenzionale, circa 1/3 dei pazienti ha avuto completa necrosi del nodulo tumorale dopo singolo trattamento. Completa necrosi è stata documentata nel 38% di lesioni di diametro inferiore a 3 cm e nel 29% delle lesioni di dimensioni superiori (Higuchi, 1994).

Per quanto riguarda la sopravvivenza dei pazienti trattati con chemioembolizzazione convenzionale almeno 3 studi prospettici randomizzati controllati non hanno dimostrato un guadagno statisticamente significativo nei pazienti trattati (Pelletier 1990, GETCH 1995, Pelletier 1998). Tutti gli studi, tuttavia, hanno confermato una riduzione della crescita tumorale. Lo stesso risultato è stato ottenuto in uno studio randomizzato, controllato in pazienti trattati con embolizzazione senza chemioterapico (Bruix 1998). Il fallimento terapeutico della chemioembolizzazione può dipendere da fatto che la procedura riesce a distruggere solo le cellule neoplastiche più fragili, oppure solo quelle nel cuore del nodulo mentre le cellule periferiche vengono mantenute in vita dal sangue portale del tessuto circostante.

L'analisi comparativa di questi quattro studi controllati non è possibile per la grande diversità tra studio e studio nella sopravvivenza ad 1 anno del gruppo di pazienti non trattati (da 30 a 70%), che riflette l'evolversi nel tempo dei criteri di selezione al trattamento.

Un alto limite all'analisi dei risultati della chemioembolizzazione è rappresentato dalla estrema diversità tra i vari studi, relativa alla scelta del farmaco antitumorale, dell'agente embolizzante e del numero di trattamenti effettuati nel singolo paziente (Uchida 1993, Nakamura 1994, Chang 1994, Hatanaka 1995). La chemioembolizzazione, può determinare nel 30% dei casi un peggioramento degli indici di funzionalità epatica spesso associato ad effetti collaterali minori quali dolore addominale, febbre, nausea e vomito (Shapiro 1994). Seppur transitorio nella maggioranza dei casi, questo peggioramento può comportare scompenso epatico anche fatale.

Chemioembolizzazione segmentaria e subsegmentaria

Questa procedura inietta farmaco antitumorale ed agente embolizzante esclusivamente nel segmento o subsegmento sede del tumore. Questo approccio da un lato incrementa l'efficacia terapeutica della procedura, poiché incrementa la concentrazione di farmaco nel tumore e dall'altro risparmia fegato peritumorale e funzione epatica.

Dal 64 all'83% delle lesioni ha mostrato completa necrosi dopo chemioembolizzazione segmentaria o subsegmentaria (Matsui 1993). In uno studio giapponese non controllato la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumore < 5cm e buon compenso epatico era superiore al 60%. Pertanto la chemioembolizzazione segmentaria o subsegmentaria dovrebbe rappresentare, quando fattibile, il trattamento intraarterioso di scelta nel paziente con epatocarcinoma a nodularità singola e con buon compenso epatico. Non esistono comunque studi randomizzati controllati che abbiano valutato l'efficacia di questa procedura nei riguardi della sopravvivenza o di altri trattamenti percutanei.

Chemioembolizzazione associata ad alcolizzazione

Il razionale del trattamento combinato TACE+PEI è che la prima procedura facilita una ottimale perfusione del nodulo tumorale nel corso di successive PEI, limitando la fuga di alcol perilesionale (Tanaka 1991, Lencioni 1994).

In studi non controllati vengono descritte sopravvivenze del 72-85% a 3 anni (Tanaka 1992, Bartolozzi 1995) e del 47% a 5 anni (Lencioni 1998). In tutti gli studi è costante la superiorità del trattamento combinato nei riguardi della sola chemioembolizzazione, i cui dati di sopravvivenza a 3 anni non superavano il 40% (Tanaka 1992, Tateishi 1994, Koda 1994, Bartolozzi 1995, Lencioni 1998).

RESEZIONE CHIRURGICA

Epatocarcinoma in fegato non cirrotico

La resezione epatica è considerata la migliore opzione terapeutica nei pazienti con epatocarcinoma in fegato non cirrotico. In queste condizioni, il rischio operatorio della epatectomia è circa 1% sia in pazienti di casistiche orientali che occidentali (Makuuchi, 1998; Gozzetti, 1995). Recenti progressi nell'ambito della chirurgia epatica, come l'embolizzazione portale preoperatoria, hanno permesso di estendere i limiti delle epatectomie, rendendo operabili tumori per i quali la resezione era controindicata fino ad alcuni anni fa (Nagino, 1996). Restano una controindicazione alla chirurgia la presenza di metastasi extraepatiche e/o la diffusione intraepatica a noduli multipli. Le trombosi vascolari, della vena cava o della vena porta, pur rappresentando un segno prognostico sfavorevole, non costituiscono di per sé controindicazione assoluta all'intervento, potendo essere trattate con le tecniche di esclusione vascolare.

Epatocarcinoma in fegato cirrotico

La cirrosi epatica, presente nel 90% dei pazienti con epatocarcinomi, costituisce il limite maggiore alla chirurgia resettiva, sia per la ridotta capacità rigenerativa del fegato cirrotico, sia per l'alterazione della riserva funzionale epatica. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie a miglioramenti nella valutazione funzionale epatica, nella migliore assistenza postoperatoria e nelle tecniche di chirurgia e alla diffusione dell'ecografia intraoperatoria, si è notevolmente ridotto anche il rischio associato alla resezione di fegato cirrotico. Nella revisione dell'esperienza giapponese, la mortalità operatoria globale dopo epatectomia di fegato cirrotico è scesa dal 15.8% del 1978 all'1.4% del 1997 (Liver Cancer Study Group of Japan, 1982, 1997). In alcuni centri specialistici, europei e giapponesi la mortalità operatoria per segmentectomia di fegato cirrotico è addirittura risultata inferiore all'1% a partire dal 1990 (Makuuchi, 1998; Mazziotti, 1998).

Non esistono studi randomizzati controllati che confrontino l'efficacia sulla sopravvivenza della chirurgia di resezione rispetto a quella di altri trattamenti.

I risultati a distanza delle resezioni per epatocarcinoma hanno mostrato un significativo miglioramento nella sopravvivenza dovuto non solo alla migliore selezione dei pazienti ma anche probabilmente, alle aumentate possibilità di cura delle recidive neoplastiche (Farges, 1998). In una importante casistica giapponese la sopravvivenza a 1, 3, e 5 anni dopo resezione epatica è stata rispettivamente del 92.4%, 72.6%, e 47.4% (Makuuchi, 1998). Questi risultati sono migliori nei pazienti trattati con segmentectomia rispetto a quelli trattati con resezione limitata o semplice enucleazione del tumore. La sopravvivenza a 4 anni di 1294 pazienti trattati con resezione epatica è stata del 72%, rispetto al 46% di 511 pazienti trattati con alcolizzazione (Liver Cancer Study Group of Japan, 1997). La tendenza alla migliore sopravvivenza libera da tumore dopo resezione epatica è stata descritta anche da altri in Europa (Castells 1993) ed in Giappone (Ryu, 1997, Arii, 2000). Trattandosi di studi retrospettivi è peraltro possibile ipotizzare che alla alcolizzazione siano stati avviati pazienti scartati dalla chirurgia.

L'intervento di resezione è comunque indicato nel paziente con cirrosi con una buona riserva funzionale, che non ha storia di scompenso ascitico ed è in buon stato nutrizionale. I risultati migliori si possono attendere nei pazienti con nodulo singolo, poiché la recidiva neoplastica è più precoce nei pazienti con tumore multinodulare. L'età avanzata non rappresenta una controindicazione assoluta all'intervento, benché nel paziente anziano sia più frequente la morbidità post operatoria. Invece nei pazienti più giovani con più lunga aspettativa di vita, il rischio della recidiva post-trattamento ed il rischio di complicanze da ipertensione portale devono far propendere per l'opportunità del trapianto di fegato.

I chirurghi sottolineano l'importanza di un corretto margine di resezione, di almeno 1 cm, per evitare recidive locali dopo intervento. È nota la tendenza di questi tumori a diffondere entro i rami portali causando trombosi neoplastiche che interessano dapprima i peduncoli segmentari intraepatici. Per questo, la segmentectomia appare superiore alla enucleazione o alla resezione marginale (wedge).

Aree di ricerca

- Fattori prognostici di recidiva e di sopravvivenza dopo resezione
- Terapia adiuvante postoperatoria
- Terapia neoadiuvante con chemioembolizzazione preoperatoria

TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO

Indicazioni attuali

In Italia, le attuali indicazioni al trapianto di fegato per epatocarcinoma sono largamente empiriche, e possono essere così riassunte:

- Epatocarcinoma in pazienti con cirrosi giudicato non resecabile purché sia unico di dimensioni inferiori a 5 cm oppure fino a 3 noduli, ciascuno di dimensioni inferiori a 3 cm di diametro
- Assenza di tumore extraepatico
- Assenza di trombosi dei vasi portali, sovraepatici o della vena cava.

Questi criteri riflettono i buoni risultati (73% di sopravvivenza a 5 anni) dello studio prospettico condotto presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano (Mazzaferro, 1996) e sono stati sostanzialmente confermati nei Centri Trapianti di Berlino e Barcellona.

Staging preoperatorio

La valutazione pre-trapianto del paziente con cirrosi ed epatocarcinoma include accertamenti di funzionalità globale cardio-respiratoria, ematologica, renale, infettivologica e studi epato-specifici. Lo studio per immagini del tumore di minima è la TC spirale o RM. La stadiazione del tumore si completa con scintigrafia ossea, gastro-colonscopia, e il marcatore specifico AFP. E' tuttora discussa l'utilità della procedura di chemioembolizzazione applicata ai pazienti in lista di attesa per controllare la crescita del tumore.

Risultati in termini di controllo della neoplasia

La sopravvivenza globale a 5 anni dal trapianto per epatocarcinoma insorto su cirrosi riportata dal Registro Europeo dei Trapianti di Fegato (ELTR) è del 40%. Questi dati si riferiscono a pazienti con tumore avanzato (T3 e T4 e stadi II-IV alla classificazione TNM).

Il trattamento di 90 pazienti secondo i criteri di Milano (Mazzaferro, 1996) consente sopravvivenze a cinque anni del 73%. I pazienti nei quali all'espanto del fegato il tumore corrispondeva effettivamente ai criteri di Milano, avevano sopravvivenze libere da neoplasia molto più alte (95%) rispetto al 69% dei pazienti che all'espanto avevano tumori più avanzati. L'analisi multivariata dei fattori prognostici di sopravvivenza ha negato credibilità a fattori come la capsula peritumorale, stadio TNM, eziologia della cirrosi, stato di Child, sesso, età, trattamenti pretrapianto. Gli unici fattori prognostici rilevanti sono le dimensioni del tumore, l'invasione vascolare e le metastasi linfonodali.

Il rispetto dei criteri di selezione dello studio dell'Istituto Tumori di Milano ha portato la sopravvivenza post-trapianto a livelli analoghi a quelli dei pazienti trapiantati per sola cirrosi.

Recidiva neoplastica

Dall'analisi di una serie multicentrica italiana di 21 recidive neoplastiche di epatocarcinoma dopo trapianto epatico si rileva che:

- 1) la recidiva neoplastica è più frequente nei primi due anni dall'intervento e si manifesta in media circa dopo 8 mesi
- 2) la sede della recidiva è il fegato trapiantato (19%), il polmone (19%), lo scheletro (14%). Il 38% dei pazienti ha recidive multiorgano
- 3) la sopravvivenza dei pazienti con recidiva dipende dalla potenziale resecabilità delle recidive (57% di sopravvivenza dei pazienti a 4 anni dalla diagnosi) oppure dal trattamento con terapie non chirurgiche (14% di sopravvivenza).

Prospettive future

Dal punto di vista teorico, il trapianto di fegato è la terapia definitiva dell'epatocarcinoma, poiché rimuove il tumore visibile, quello che sfugge alle tecniche di immagine e la cirrosi che predispone a nuovi tumori. Il periodo ideale per il trattamento con trapianto è pertanto la fase iniziale del tumore prima dell'insorgenza dei sintomi di malattia, che viceversa è un criterio fondamentale per indicare al trapianto pazienti con cirrosi non complicata dal tumore.

I tumori avanzati hanno un alto tasso di recidiva e pongono seri dubbi sulla reale convenienza in termini di costo-beneficio della procedura. E' tuttavia certo che i pazienti con tumori avanzati che, dopo trattamento con chemoembolizzazione, hanno riduzioni significative della massa tumorale (debulking o downstaging), possono essere trapiantati con successo.

ALTRI TRATTAMENTI

Altri trattamenti vengono saltuariamente utilizzati anche se non hanno finora trovato nel nostro paese una larga diffusione.

La crioterapia viene utilizzata per il trattamento di tumori superficiali in corso di laparotomia (Ravikumar, 1991).

La radioterapia esterna, largamente utilizzata in Giappone, è limitata dalla scarsa radiosensibilità del tessuto epatico e dal rischio di epatite attinica (Houle, 1989).

E' stata inoltre tentata la infusione intraarteriosa di microsferi radioattive di ⁹⁰Y (Bhattacharya, 1995) o di particelle radioattive contenenti ¹³¹I (Bretagne, 1988). Riguardo quest'ultima tecnica, uno studio multicentrico francese ha documentato la diminuzione della massa tumorale nel 62% dei casi. Yoo et al hanno ottenuto una diminuzione delle dimensioni dei tumori < 4 cm di diametro nell'89% dei casi (Yoo, 1991).

IL MONITORAGGIO POST-TERAPIA

Valutazione del grado di attività residua

- Il dosaggio dell'alfa-fetoproteina, benchè di impiego routinario, riveste generalmente solo un'utilità marginale: in molti casi può risultare nei limiti di norma già prima del trattamento, in altri può diminuire anche in caso di necrosi solo parziale della neoplasia (Lencioni 1995, Bartolozzi 1995, Bartolozzi 1996).
- I prelievi bioptici sono generalmente poco sensibili anche quando ottenuti con biopsie multiple (Bartolozzi 1996). Nelle procedure di ablazione termica sono possibili falsi positivi legati ad aree di apoptosi: in tali casi è necessario uno studio cito-istologico con colorazioni vitali.
- Gli esami di diagnostica per immagini costituiscono il punto di riferimento imprescindibile per la valutazione della risposta terapeutica. Il protocollo di studio varia in funzione del tipo di trattamento:

Alcolizzazione e Ipertermia interstiziale: l'esame color-power Doppler, eventualmente integrato con la somministrazione di mezzo di contrasto, fornisce utili informazioni sul grado di attività residua della lesione. Questa indagine è indicata prima di ciascuna seduta di trattamento per stabilire se proseguire o meno la terapia e per indirizzare l'iniezione di etanolo verso le aree del tumore in cui sono evidenti segnali di tipo vascolare (Lencioni 1995, Bartolozzi 1998). Oltre alla valutazione della scomparsa dei segnali color-power Doppler e dell'enhancement della lesione dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico,

è opportuno uno studio con TC spirale con acquisizioni in fase arteriosa ed in fase portale (Lencioni 1993, Ebara 1995, Bartolozzi 1996) per stabilire il risultato finale del ciclo di trattamento.

Chemioembolizzazione: lo studio TC spirale effettuato a distanza di circa 4 settimane dalla procedura rappresenta l'esame di riferimento per stabilire il risultato terapeutico ottenuto (Lencioni 1997); la RM dinamica (o il color-power Doppler, eventualmente integrato con la somministrazione di mezzo di contrasto) può essere utile in caso di reperti di dubbia interpretazione all'indagine TC.

Valutazione delle recidive

- La valutazione è mirata sia ad rilevare la ripresa di attività della lesione trattata (recidiva locale) sia ad identificare lesioni neoplastiche di nuova insorgenza in altri segmenti epatici.
- Il dosaggio della AFP è di notevole utilità diagnostica se erano presenti valori elevati prima del trattamento e deve essere effettuato ad intervalli di 3-4 mesi. Data la insufficiente sensibilità di questo test, è tuttavia indispensabile l'integrazione con metodiche per immagine.
- Il protocollo di diagnostica per immagini deve prevedere almeno un'esame ecografico (eventualmente integrato da studio color-power Doppler) ogni 3-4 mesi ed uno studio con TC spirale (con acquisizioni in fase arteriosa ed in fase portale) o RM dinamica ogni 6-8 mesi (Lencioni 1997). Nel caso di lesioni multiple, specialmente se trattate con chemioembolizzazione, l'indagine ecografica può peraltro risultare difficoltosa: in questi casi può essere preferibile un controllo con TC o RM ad intervalli di 3-4 mesi (Bartolozzi 1995).

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Dal 70 al 100% di tutti i pazienti trattati con resezione chirurgica o terapia percutanea sviluppa recidiva neoplastica nell'arco di 5 anni. Le recidive neoplastiche possono essere metastasi del tumore originario, oppure nuovi tumori primari e di regola si sviluppano in segmenti diversi da quello che ospitava il tumore originario. L'epatocarcinoma tende a recidivare nel fegato ed ha scarsa propensione a diffondersi in sedi extraepatiche: pertanto la recidiva di epatocarcinoma è stata trattata, a seconda dei casi, con trapianto ortotopico di fegato, resezione chirurgica, alcolizzazione, e più recentemente, termoablazione. In linea di principio la recidiva da metastasi locoregionale è una debole indicazione al trattamento con trapianto, poiché sottintende un elevato rischio di invasione portale e recidiva post-trapianto. Per le altre forme di recidiva, valgono di principio i criteri suggeriti per il trattamento del tumore originario: la scelta del trattamento è funzione dello stato di deterioramento clinico, numero e dimensioni delle recidive. Per ragioni di costo-efficacia, i trattamenti ablativi percutanei sono più utilizzati della resezione chirurgica.

CRITERI PER L'ESCLUSIONE DAL TRATTAMENTO CHIRURGICO O LOCO-REGIONALE PERCUTANEO

- Tumore avanzato (oltre i criteri del Centro Trapianti di Milano)
- Classe Child-Pugh C (esclusi i pazienti candidati al trapianto).

TERAPIA DELL'EPATOCARCINOMA UNIFOCALE IN FEGATO CIRROTICO**CONCETTI CHIAVE**

- I pazienti in classe Child-Pugh A con basso rischio operatorio e nodulo unico sono candidati alla chirurgia di resezione anatomica.
- Pazienti con nodulo singolo < 5 cm (e buon compenso epatico) sono ottimi candidati alle terapie loco-regionali percutanee. Con queste terapie i migliori risultati si ottengono nei noduli < 3 cm.
- La terapia loco-regionale di scelta, più sperimentata, è l'alcolizzazione eseguita con tecnica convenzionale.
- L'associazione della chemioembolizzazione intraarteriosa con l'alcolizzazione può essere adottata nei noduli singoli > 3 cm non resecabili chirurgicamente.
- I pazienti < 65 anni con nodulo singolo in classe Child-Pugh B e C devono essere considerati per il trapianto di fegato.
- La chemioembolizzazione arteriosa può essere utile nei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato per contrastare la crescita e la diffusione della neoplasia

PROSPETTIVE DI SVILUPPO E AREE DI RICERCA

- Innovazioni tecnologiche nell'ambito delle tecniche di termocoagulazione.
- Trattamenti combinati o multimodali.
- Chemioprevenzione delle recidive.
- Trattamento di pazienti stratificati per fattori di rischio e marcatori prognostici
- Valutazione delle terapie loco-regionali nei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato

PROBLEMI APERTI

- Esigenze di studi prospettici randomizzati sull'efficacia dei singoli trattamenti.
- Efficacia delle più recenti tecniche di trattamento loco-regionale (laser-termocoagulazione) nei confronti della alcolizzazione convenzionale.

TERAPIA DELL'EPATOCARCINOMA MULTIFOCALE IN FEGATO CIRROTICO**CONCETTI CHIAVE**

- I pazienti con 3 noduli < 3 cm di età inferiore a 65 anni sono candidabili a trapianto ortotopico di fegato
- I tumori bifocali nello stesso segmento possono essere resecati chirurgicamente con gli stessi criteri dell'epatocarcinoma singolo.
- La chemioembolizzazione è stato il trattamento più impiegato nel trattamento dei pazienti con epatocarcinoma multifocale senza però chiare dimostrazioni di efficacia sulla sopravvivenza.
- Non è sufficientemente nota l'efficacia del trattamento con ipertemia di pazienti con più noduli.

PROSPETTIVE DI SVILUPPO E AREE DI RICERCA

- Identificazione di pazienti in cui la chemioembolizzazione può essere efficace.
- Standardizzazione della procedura di chemioembolizzazione (farmaci, criteri per la ripetizione)
- Valutazione dell'efficacia di altre tecniche di terapia locoregionale intraarteriosa (Lipiodol + I 131).

PROBLEMI APERTI

- Trattamento dei pazienti esclusi dalla terapia loco-regionale e chirurgica.
- Terapia adiuvante nei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato
- Terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a terapie loco-regionali

PROBLEMI NON DEFINITI

STRATEGIE DI SCREENING

Studi epidemiologici hanno identificato i fattori di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma. I fattori si distinguono in fisiologici (età, sesso e razza) e patogenetici. Questi ultimi comprendono virus epatitici, etanolo, aflatossina, sostanze chimiche, ormoni sessuali, e cirrosi epatica. L'interazione tra gruppi o singoli fattori determina la variabile incidenza ed espressione clinica dell'epatocarcinoma.

Nella pratica clinica solo alcuni fattori sono utili per programmi di screening e sorveglianza finalizzata alla diagnosi precoce. In due Conferenze di Consenso, i portatori cronici di HBsAg, i pazienti con cirrosi e quelli con rare malattie epatiche metaboliche (emocromatosi, porfiria, deficit di A1AT) sono stati identificati come candidati per programmi di screening e sorveglianza. Tuttavia, il costo-efficacia di questi programmi non è soddisfacente. Forse è possibile migliorare costi e resa di questi programmi, mediante la selezione dei soggetti con più elevato rischio di epatocarcinoma, che peraltro, è difficile misurare nel singolo individuo. Alcuni "sottogruppi" di individui sembrano avere un maggior rischio di epatocarcinoma di altri. Questi includono i portatori di HBsAg con malattia epatica, i pazienti con cirrosi e valori di AFP persistentemente compresi fra 100 e 300 ng/ml, i pazienti con cirrosi ed elevati indici di proliferazione epatocitaria ed i pazienti con cirrosi e più fattori di rischio. In uno studio recente (Bolondi et al, 2001) il sesso maschile, la classe Child Pugh B e C e l'elevazione dell'AFP si sono dimostrati fattori indipendenti di rischio per lo sviluppo di HCC in cirrosi. Il gruppo con più fattori di rischio comprende pazienti con emocromatosi genetica associata ad epatite C o abuso alcolico, pazienti coinfezati con HBV e HCV, pazienti con cirrosi post-epatitica che abusano di alcool.

Le strategie di screening e sorveglianza devono adattarsi alla situazione epidemiologica locale e alle risorse disponibili. In pratica le linee guida generali per lo screening di popolazioni e quello di gruppi di pazienti sono dettate da valutazioni costo-efficacia. Negli studi di popolazione solo pochi individui hanno fattori di rischio identificabili o tutti hanno un singolo fattore di rischio (per esempio: epatite B). Poiché la maggior parte degli individui è asintomatica, è facile standardizzare gli intervalli di screening. In programmi che valutano grandi numeri di pazienti con relativamente basso rischio di tumore, l'AFP sierica è il test più conveniente. Dal 1982, i nativi di Alaska portatori di HBsAg vengono sottoposti al controllo semestrale dell'AFP sierica. In questa situazione epidemiologica, il dosaggio di AFP nei portatori di HBsAg si è dimostrato sensibile (94%) e dotato di elevato valore predittivo negativo. Il valore predittivo positivo dell'AFP è risultato invece basso, poiché l'AFP era elevata anche nei pazienti con epatite virale senza tumore e nelle donne gravide.

Invece, nello screening di pazienti con cirrosi, molti pazienti hanno più fattori di rischio, per esempio cirrosi ed epatite virale B, quasi tutti hanno alterazioni della funzione epatica, e il rischio di tumore è alto (3,5% l'anno). In questa situazione, gli intervalli di screening non sono facilmente standardizzabili e l'ecografia (US) è il metodo più conveniente perché elimina i falsi positivi dell'AFP dovuti all'epatite. Studi prospettici con US in pazienti con cirrosi hanno infatti dimostrato che il 33-60% dei pazienti con tumori sarebbe sfuggito alla identificazione con la sola AFP. L'intervallo di sorveglianza più vantaggioso per la diagnosi di epatocarcinoma è 6 mesi, poiché corrisponde al tempo medio di raddoppio del volume del tumore. Il tasso di incidenza annuale (3,5%), è 30 volte quello dei portatori cronici di HBsAg senza cirrosi e questo giustifica in parte la spesa per gli US. Il rischio di tumore nei pazienti con AFP persistentemente elevata è 10 volte superiore a quello dei pazienti con valori persistentemente normali di AFP. Questo sottogruppo di pazienti può beneficiare di strategie di screening ad intervalli più brevi, per esempio 3 mesi. Stanno inoltre emergendo nuovi criteri istologici come la ricerca della displasia, quantizzazione delle proteine AgNOR

(Derenzini 1993, Bolondi 1996, Borzio 1998) che potrebbero consentire di valutare nel paziente cirrotico il rischio individuale di evoluzione in epatocarcinoma e quindi di ritagliare su misura dell'individuo la frequenza di sorveglianza.

Nella realtà italiana la strategia di screening a intervalli di 6 mesi sembra offrire un guadagno in termini di sopravvivenza dei pazienti, anche se il costo per anno di vita salvato è decisamente più elevato rispetto a quello di altri programmi di screening già implementati nella pratica clinica (Bolondi, 2001)

PREVENZIONE DELL'EPATOCARCINOMA

La più efficace prevenzione dell'epatocarcinoma si basa sulla riduzione delle infezioni HBV e HCV e sul controllo del consumo di alcolici.

Più complessa risulta la prevenzione secondaria dell'epatocarcinoma nel portatore di epatopatia cronica e i dati in proposito non sono definitivi. In particolare, quando la cirrosi si è già sviluppata, non esistono evidenze a supporto dell'efficacia profilattica del trattamento antivirale. La maggior parte dei lavori pubblicati riguarda pazienti arruolati in studi di efficacia della terapia antivirale, nei quali cioè l'insorgenza dell'epatocarcinoma non era un end point.

Uno studio (Ikeda, 1998), condotto su 313 pazienti cirrotici HBV positivi avrebbe dimostrato l'efficacia dell'interferone nel ridurre l'incidenza di epatocarcinoma. A 10 anni i pazienti non trattati presentavano un'incidenza pari al 30%, significativamente superiore rispetto a quella (17%) dei pazienti trattati.

Nel 1995, Nishiguchi e coll. (Nishiguchi, 1995) hanno pubblicato uno studio su 180 pazienti con cirrosi HCV-correlata, in stadio A di Child con un sorprendente effetto di protezione antitumorale dell'infezione. Infatti nel gruppo dei 90 pazienti trattati, due hanno sviluppato epatocarcinoma, rispetto ai 17 del gruppo di 90 controlli. Sulla base di questo studio, che peraltro ha ricevuto numerose critiche metodologiche, gli Autori concludono che la terapia con interferone riduce la frequenza di insorgenza di epatocarcinoma, anche se determina la clearance virale in una bassa percentuale di pazienti (7/90).

Uno studio retrospettivo multicentrico (Fattovich, 1997) dopo correzione per le differenze cliniche e sierologiche all'arruolamento, non ha rilevato benefici dell'interferone né sull'incidenza del tumore, né sulla sopravvivenza dei pazienti.

Uno studio retrospettivo multicentrico (International Interferon alpha hepatocellular carcinoma study group, Lancet, 1998) condotto su 637 pazienti portatori di epatite cronica o di cirrosi, correlata ad infezione da HBV e/o da HCV ha rilevato riduzione del rischio di epatocarcinoma solo per i pazienti portatori di infezione da HCV senza concomitante o pregressa infezione da HBV. Una recente metanalisi di Pagliaro e coll (Barcellona 2000) ha rivelato il rischio di epatocarcinomi cumulando i dati di 2 studi prospettici e 11 studi non controllati per un totale di quasi 3000 pazienti. Dall'analisi emerge la tendenza verso un minor rischio di tumore nei pazienti trattati rispetto ai non trattati: tuttavia, le differenze sono mitigate dal riscontro che i pazienti non trattati sembrano avere malattia più avanzata e più lunghi periodi di follow-up dei trattati.

Pertanto resta immutata l'esigenza di uno studio prospettico randomizzato e controllato sulla prevenzione del carcinoma epatico con interferone.

TRATTAMENTO MULTIMODALE E COMBINATO

Chemioembolizzazione e resezione epatica

Non esiste alcuna dimostrazione che la chemioembolizzazione pre chirurgia riduca le recidive o migliori la sopravvivenza post chirurgica anche se causa necrosi completa delle lesioni nel 20-50% dei casi (Sakurai, 1984; Nagasue, 1989; Monden, 1989; Adachi, 1993; Izumi, 1994). Un unico studio mostra differenza fra trattati e non trattati però con un vantaggio ($p=0.03$) per i non trattati (Wu, 1995). In uno studio prospettico non randomizzato, la somministrazione intraarteriosa di Lipiodol ed Epirubicina dopo la resezione non ha migliorato la sopravvivenza pur avendo ridotto le recidive rispetto al gruppo non trattato e a quello trattato con chemioterapia sistemica (Takenaka, 1995).

Chemioembolizzazione pretrapianto

Non esistono studi controllati sull'effetto della chemioembolizzazione nei pazienti trattati con trapianto epatico per epatocarcinoma. Due studi non randomizzati non mostravano differenze di sopravvivenza o di recidive tra trattati e non trattati (Mazzaferro, 1996; Majno, 1997). In considerazione delle lunghe attese in lista e della mancanza di indicatori biologici che consentano di prevedere la crescita della neoplasia, la chemioembolizzazione pre-trapianto può essere una temporanea "terapia di contenimento" nei pazienti con funzione epatica residua conservata.

Chemioterapia sistemica adiuvante pre e post trapianto

Non esistono studi controllati. Lo scopo dichiarato è di ridurre le recidive post trapianto condizionando favorevolmente la sopravvivenza. Sono stati utilizzati vari trattamenti. Uno studio pilota non controllato, ha dimostrato l'efficacia protettiva della Doxorubicina 10 mg/m²/settimana pre e post trapianto (Stone, 1993). Altri studi hanno utilizzato farmaci diversi e schedule di trattamento in serie limitate di pazienti tuttavia senza controlli (Olthoff, 1995; Cherqui, 1994). Pertanto, sono necessari studi randomizzati controllati per decidere se la chemioterapia sistemica beneficia i pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato.

TACE + PEI

I dati relativi a questa associazione terapeutica sono riportati nel paragrafo relativo alle terapie intraarteriose.

Non esistono studi prospettici di confronto fra TACE + PEI verso PEI.

PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

La recidiva di epatocarcinoma può essere prevenuta solo disponendo di efficaci trattamenti chemioterapici. Per quanto Antracicline e 5FU siano stati impiegati nel trattamento profilattico di pazienti sottoposti a resezione, non esiste prova che la recidiva dell'epatocarcinoma possa essere prevenuta dai trattamenti chemioterapici attualmente disponibili. Esistono invece dati relativi alla prevenzione della recidiva di secondi tumori primitivi. In uno studio prospettico randomizzato (Muto, 1996), la somministrazione quotidiana di 600 mg di acido poliprenoico (vitamina A acida) in pazienti trattati con resezione chirurgica o PEI, aveva ridotto le recidive a tre anni di epatocarcinoma da 49% a 27%. Uno studio controllato in 20 pazienti dimostrerebbe protezione anti-tumorali da parte di interferone beta (Ikeda 2000). Tuttavia, il numero di pazienti arruolati toglie credibilità ai risultati di questi studi

EPATOCARCINOMA IN FEGATO NON CIRROTICO

EPIDEMIOLOGIA

La comparsa di epatocarcinoma in fegato sano è un evento raro. Meno rara è l'emergenza di epatocarcinomi in assenza di cirrosi, ma con segni di epatite cronica (Okuda, 1989; Sasaki, 1992; De Mitri, 1995; Trevisani, 1995; Degos et al 2000).

FATTORI DI RISCHIO E CARCINOGENESI

I fattori implicati nella carcinogenesi del fegato non cirrotico sono, per larga parte, gli stessi coinvolti nella trasformazione neoplastica dell'organo cirrotico.

Il numero di pazienti con epatocarcinoma che non presentano markers sierologici di esposizione a virus tende comunque ad essere più elevato nei casi senza cirrosi rispetto alla controparte con cirrosi (Trevisani, 1995; Nzeako, 1996). Anche il riscontro di abuso etilico è meno frequente in assenza di cirrosi, interessando solo il 7-16% dei pazienti (Smalley, 1988; Trevisani, 1995; Nzeako, 1996). Quest'ultimo rilievo ben si accorda con l'opinione corrente che il potenziale epatocancerogeno dell'alcool sia mediato dalla capacità di indurre cirrosi (Naccarato, 1991). L'insorgenza dell'epatocarcinoma non associato a cirrosi, una volta che sia stata esclusa una infezione da virus epatitici, può essere attribuita all'effetto genotossico di alcune sostanze, quali: 1) micotossine contaminanti i cibi (es. aflatossina), particolarmente comuni in alcune aree africane ed asiatiche; 2) contaminanti ambientali di origine industriale (es. azo-coloranti, amine aromatiche, nitrosamine, cloruro di vinile, solventi organici, pesticidi, arsenico, ecc.) o derivati dalla combustione del tabacco (es. benzopirene), che possono indurre la comparsa di epatocarcinoma nell'animale da esperimento e che sono stati messi in relazione, seppure aneddoticamente, con l'insorgenza di epatomi in pazienti esposti; 3) composti radioattivi (come descritto in passato per il Thorotrast).

Esistono, inoltre, diverse malattie congenite con coinvolgimento epatico nelle quali la comparsa del tumore non è necessariamente preceduta dallo sviluppo di cirrosi: ipercitrullinemia, glicogenosi (soprattutto il tipo I), deficit di α 1-antitripsina, porfiria acuta intermittente, sindrome di Alagille, fibrosi epatica congenita, ostruzione membranosa della vena cava inferiore (con sindrome di Budd Chiari) ed emocromatosi.

La carcinogenesi del fegato "sano" è stata anche messa in relazione con l'uso di androgeni anabolizzanti C17 alchilati, mentre a tutt'oggi rimane dubbio il ruolo svolto dai contraccettivi orali (estrogeni). L'uso di contraccettivi orali aumenta il rischio relativo di sviluppo del tumore (R.R.:1.5-20.1, a seconda degli studi) nelle donne in aree ipoendemiche, forse attraverso un ruolo di "promotori". In queste pazienti è frequente la forma fibrolamellare di epatocarcinoma (Okuda, 1992) mentre il fegato non tumorale ha peliosi. Sono anche segnalati casi di epatocarcinoma nel contesto di lesioni focali epatiche benigne, come l'iperplasia nodulare rigenerativa e l'adenoma (Nzeako, 1996; Ferrel, 1993; Nzeako, 1996).

Infine, si vanno definendo con sempre maggiore chiarezza le basi molecolari di una possibile "familiarità" per epatocarcinoma che non si accompagna a cirrosi. In uno studio recente, 3/13 (23%) pazienti europei con epatocarcinoma non associato a cirrosi presentava una mutazione germinale del gene "tumor suppressor" p16INK4 (MTS1), evento presente anche in 1/12 casi con tumore e cirrosi; era interessante notare che la madre di un paziente con gene mutato, era anch'essa portatrice di tumore epatico e della stessa anomalia genica (Chaubert, 1997).

DIAGNOSI

Il tumore in fegato sano viene sempre identificato tardivamente a causa della comparsa dei sintomi. La percentuale di epatocarcinomi in fegati "non cirrotici" che si associa ad un aumento dell'AFP circolante, pur variando notevolmente nelle diverse casistiche (dal 30% al 67%), è in genere minore rispetto a quella dei casi con cirrosi (62-87%). La cirrosi rappresenta, infatti, un fattore indipendente di elevazione dell'AFP oltre il limite superiore dell'intervallo di normalità (>20 ng/ml) (Trevisani, 1995). Tuttavia, se si considerano i due valori "diagnostici" dell'AFP più comunemente usati, 200 ng/ml e 400 ng/ml, l'importanza della cirrosi si attenua per il primo (31% vs 19%) e scompare per il secondo (24% vs 17%) (Sazaki, 1992). In uno studio orientale, tuttavia, anche il valore di 400 ng/ml veniva osservato più frequentemente nei casi associati a cirrosi (65% vs 47%) (Lin, 1984).

ASPETTO ANATOMO-PATOLOGICO E STADIO DELLA MALATTIA

L'aspetto macroscopico più frequente di tumore epatico nel paziente senza cirrosi, è quello monofocale (circa 55%) (Trevisani, 1995). Il tipo multinodulare è significativamente più comune nei cirrotici rispetto ai non cirrotici (18% vs 35%), a causa della multicentricità della carcinogenesi nel fegato cirrotico. La forma trabecolare di tumore prevale sia nei pazienti con e senza cirrosi (Nzeako, 1996; Trevisani, 1995). La forma fibrolamellare è rara e quasi esclusiva delle neoplasie in fegato sano (Nzeako, 1996). Nei pazienti occidentali senza cirrosi la diffusione extraepatica dell'epatocarcinoma cioè l'invasione delle strutture viciniori e/o metastasi al momento della diagnosi è circa 3 volte più frequente (20-31% dei casi) che nei pazienti con cirrosi (Trevisani, 1995; Smalley, 1988). Non mancano, tuttavia, segnalazioni di percentuali sovrapponibili tra i due gruppi (Nzeako, 1996). Queste differenze potrebbero essere ricondotte alla diagnosi più tardiva, ed alla maggiore aggressività biologica del tumore che insorge in fegato sano (Okuda, 1982).

TERAPIA E SOPRAVVIVENZA

Nonostante le maggiori dimensioni alla diagnosi, l'epatocarcinoma del paziente senza cirrosi è più spesso resecabile (10-54% dei casi) di quello che insorge nel cirrotico (1-29%), poiché il primo tipo di paziente ha meno forme multifocali e tollera più ampie resezioni del secondo tipo di paziente. La mortalità (0-3%) e morbilità (19%) perioperatorie dei primi pazienti sono pertanto basse (Sazaki, 1992; Bismuth, 1995; Okuda, 1982) e la sopravvivenza cumulativa dopo resezione tende ad essere maggiore (Nagasue, 1986; Smalley, 1988; Ringe, 1991; Sazaki, 1992). La sopravvivenza dopo resezione a 5 anni è compresa tra 25% e 68% (Sazaki, 1992; Bismuth, 1995; Smalley, 1988; Ringe, 1991). (Sazaki, 1992; Nagasue, 1993; Ko, 1996). La sopravvivenza senza recidiva è simile nei pazienti con o senza cirrosi nei primi 2 anni dopo l'intervento, ma successivamente si prolunga nei secondi (23% vs 54%, a 5 anni) (Sazaki, 1992). I fattori prognostici favorevoli per la sopravvivenza dopo resezione sono gli stessi di quelli nei pazienti con cirrosi. Nel 38-41% dei casi la recidiva è intraepatica e, grazie alla capacità rigenerativa del fegato non cirrotico, anche il reintervento è possibile nei pazienti senza cirrosi (Smalley, 1988; Bismuth, 1995). Per la buona riuscita della resezione epatica e la bassa disponibilità di donazioni di fegato, il trapianto ortotopico di fegato è una opzione minore nel trattamento di pazienti con epatocarcinoma che emerge su fegato sano (Bismuth, 1995).

SCHEDE TECNICHE

ECOGRAFIA E COLOR-POWER DOPPLER

Studio della vascolarizzazione tumorale con metodica Color Doppler e Power Doppler

- Frequenza di emissione Doppler 2,5-3,5 MHz
- Filtro: 50-100 Hz
- PRF: 500-1000 Hz

Color e Power Doppler

- Area di campionamento Color e Power-Doppler di dimensioni circoscritte per aumentare la sensibilità, pur includendo la lesione e una parte del tessuto circostante
- Ottimizzazione dei guadagni con eliminazione degli artefatti

Studio quantitativo mediante Doppler pulsato ed analisi spettrale

- Tracciato flussimetrico ottenuto in respiro sospeso
- Volume campione di 2-4 mm posizionato sulla guida dei segnali colore
- Per flussi di tipo pulsatile, arteriosi, valutazione della frequenza di picco sistolico e degli indici di impedenza vascolare (indice di resistenza e pulsatilità)
- Per segnali di tipo continuo, venosi valutazione del picco di frequenza
- Analisi dei segnali sia alla periferia che al centro della lesione

Valutazione mediante mezzo di contrasto ecografico

- Scelta della concentrazione di mezzo di contrasto da utilizzare: 300 o 400 mg/ml utilizzando la confezione da 2,5 gr di Levovist® (da usare se si prevedono tempi di diagnosi maggiore)
- Infusione in pompa alla velocità di 1 ml/min (per ridurre gli artefatti del mezzo di contrasto e per aumentare la finestra diagnostica: tempi di infusione di 8 e 5 min con la dose da 2,5 gr; 11 e 8 min con quella da 4 gr)

Procedura consigliata

La lesione focale viene dapprima visualizzata al B-mode e dopo una accurata valutazione delle caratteristiche si passa allo studio della vascolarizzazione con la metodica Color-Doppler convenzionale. E' necessario valutare sia la vascolarizzazione perinodulare che quella intranodulare con una regolazione adeguata della apparecchiatura. Qualora non vengano evidenziati segnali vascolari o nel caso i segnali siano scarsi l'esame va completato con la metodica Power-Doppler. La metodica Color-Doppler convenzionale presenta infatti alcune limitazioni rappresentate da: flussi molto lenti, fenomeno dell'aliasing, angolo-dipendenza. Tale limiti sono stati superati dall'introduzione del Power-Doppler che presenta maggiore sensibilità per flussi lenti e minore dipendenza dall'angolo di incidenza a scapito di mancanza di discriminazione della direzione e velocità di flusso. Per questo l'accurato studio di una lesione focale epatica prevede in genere l'utilizzo integrato delle due metodiche. I segnali vascolari evidenziati vanno poi studiati con analisi spettrale che permette di evidenziare le caratteristiche qualitative e quantitative dei segnali vascolari (tracciato arterioso o venoso, frequenza di picco sistolico, indici di impedenza, ecc.).

Nei casi in cui non si evidenzino segnali o segnali di scarsa intensità anche con la metodica Power-Doppler è indicato l'impiego del mezzo di contrasto ecografico.

BIOPSIA PERCUTANEA GUIDATA

Modalità di guida:

Tecnica a mano libera: individuata la lesione da biopsiare, l'ago viene introdotto appoggiandolo all'estremità laterale della sonda ecografica fino a raggiungere il bersaglio.

Tecnica con dispositivi di guida: vengono applicati lateralmente a sonde lineari, settoriali o convex; essi sono adattabili ad aghi di differente calibro.

In mani esperte le due modalità di guida (a mano libera o con adattatore) probabilmente si equivalgono.

Preparazione del paziente

Non è necessaria anestesia locale o premedicazione. È stato dimostrato che una comune antisepsi (disinfezione della cute con alcool iodato) è sufficiente; utilizzando la tecnica a mano libera la disinfezione della sonda non è necessaria, ovviamente salvo contaminazioni con sangue (Caturelli, 1996).

Scelta dell'ago

Per il prelievo citologico sono impiegati aghi sottili 21-22 Gauge. Per il prelievo microistologico possono essere usati aghi tipo Menghini (meccanismo di taglio e aspirazione) o tipo Tru-cut (meccanismo a ghigliottina). Recentemente sono stati introdotti in commercio aghi semiautomatici nei quali la retrazione del mandrino avviene alla pressione di un pulsante (Bio-cut). Tali aghi consentono allo stesso operatore di effettuare la biopsia manovrando simultaneamente con l'altra mano la sonda guida. Il calibro utilizzato è generalmente inferiore al mm anche se alcuni centri impiegano aghi di calibro superiore al mm.

Numero di passaggi all'interno del tumore

Nel caso si esegua un prelievo istologico il giudizio sul materiale ottenuto è visivo; nel caso di prelievo citologico o si applica una colorazione estemporanea intra-esame per giudicare la quantità del materiale o si praticano più prelievi; è dimostrato che un numero di prelievi superiore a 3 non migliora la adeguatezza del materiale raccolto (Civardi, 1988).

Osservazione del paziente

Il paziente viene generalmente tenuto in osservazione per due-tre ore. In caso di coagulopatia severa, di lesioni superficiali, di prelievi multipli, di complicazioni anche modeste è opportuno trattenere il paziente per 24 ore, praticando prima della dimissione un controllo ecografico.

ALCOLIZZAZIONE PERCUTANEA

La PEI è solitamente eseguita sotto guida ecografica, poiché il controllo in tempo reale permette una esecuzione veloce, la centratura precisa dell'ago nel bersaglio, il monitoraggio continuo della distribuzione dell'etanolo e la determinazione della quantità appropriata da iniettare in ogni seduta.

Si impiegano sonde ecografiche di 3.5 MHz, con un dispositivo laterale di guida, o sonde con il dispositivo incorporato, etanolo sterile 95-98% e un ago (21/23 G lungo 20 cm) generalmente con punta conica chiusa e tre fori laterali situati in prossimità dell'estremità. La PEI può essere eseguita in più sedute in regime ambulatoriale (tecnica convenzionale) o, quando il tumore è più avanzato, in una singola seduta ("one shot") in anestesia generale, con paziente ospedalizzato. Si ricorre alla prima tecnica nell'epatocarcinoma singolo di dimensioni <5 cm o negli epatocarcinomi multipli con 2-3 noduli di dimensioni < 3cm.

Il trattamento é di solito eseguito senza sedazione e senza anestesia locale. Dopo la disinfezione locale della cute con alcool iodato, che é anche usato come mezzo di accoppiamento, viene scelto l'approccio ottimale. Per le lesioni situate nel lobo destro, é spesso preferibile un approccio intercostale con il paziente in decubito laterale sinistro.

Vengono iniettati, nella stessa seduta, da 1 a 8 ml di etanolo, con una o più iniezioni in aree differenti, a seconda della distribuzione dell'etanolo, della tollerabilità mostrata dal paziente, della dimensione del tumore, del grado di vascolarizzazione e della presenza di setti. L'area perfusa dall'etanolo é chiaramente riconoscibile come una chiazza di ipercogenicità. L'etanolo viene iniettato lentamente e la diffusione viene controllata in tempo reale sul monitor.

L'iniezione viene arrestata quando si osserva un'importante fuoriuscita di etanolo dalla lesione o quando la diffusione non é chiaramente riconoscibile; dopo qualche minuto, l'iniezione può essere ripetuta in altra sede. La fuoriuscita di importanti quantità di etanolo é comunque inusuale, poiché il tessuto cirrotico circostante, avendo una consistenza maggiore, funziona da contenimento. Soltanto nella rara variante "sclerosante" non si osserva una buona diffusione dell'etanolo, a causa dell'importante componente fibrotica che si alterna al tessuto neoplastico. Poiché il reflusso di alcool può causare dolore, l'ago é lasciato in sede per 10-30 sec dopo l'iniezione, specialmente nelle lesioni superficiali, e quindi ritirato lentamente. Per limitare il reflusso di etanolo può essere iniettata soluzione fisiologica mentre l'ago viene ritirato. La sede dell'iniezione é scelta prima di ogni seduta, allo scopo di assicurare la perfusione delle aree considerate non trattate in precedenza. A questo scopo il color-Doppler, meglio se integrato dagli ecoamplificatori iniettabili, indica e guida dove persistono le aree di tessuto ipervascolarizzato ancora vitale. In tutto, ogni trattamento, che viene eseguito due-tre volte alla settimana, richiede generalmente 10-20 min e il paziente rimane in osservazione per 1-2 ore. Il trattamento termina quando la perfusione del tumore viene considerata completa e quando non sono più riconoscibili segnali di vascolarizzazione. E' difficile stabilire "a priori" il numero esatto di sedute o la quantità totale di etanolo che verrà somministrata. Di regola, il numero delle sedute é approssimativamente il doppio del diametro della lesione.

IPERTERMIA INTERSTIZIALE

Ipertermia interstiziale a RF (RITA, acronimo dall'inglese Radiofrequency Intertitial Thermal Ablation).

L'attrezzatura é costituita da un generatore a RF con un ago elettrodo attivo e un elettrodo dispersivo (metodo monopolare) tra cui si chiude il circuito. Esiste anche un metodo multipolare dove il paziente é connesso al generatore attraverso due o più aghi elettrodo. Gli aghi impiegati hanno generalmente un calibro da 1.1 a 1.9 mm e un tratto esposto della lunghezza da 1 a 3 cm. In esperienze recenti sono stati impiegati aghi cosiddetti espandibili dotati di uncini laterali retrattili della lunghezza di 1-2 cm, in grado di ottenere un aumento dell'area irraggiante. Le lesioni provocate hanno un diametro compreso tra 3 e 3.5 cm (Rossi, 1998).

La lesione termica può essere espansa utilizzando un ago elettrodo a punta raffreddata dalla circolazione interna di soluzione fisiologica a 4°C. In questo modo lo strato di tessuto immediatamente circostante l'ago-elettrodo mantiene temperatura <100°C, prevenendo la carbonizzazione del tessuto e pertanto l'aumento dei valori di impedenza anche utilizzando potenze elevate (Lorentzen, 1996, Gazelle, 1996).

Le metodiche RITA erogano temperature di 100-115°C circa 8 - 12 min. Con l'aumento della temperatura compare nella sede del tumore uno spot ipercogeno, che aumenta progressivamente sino a coprire tutta la lesione e che scompare entro 12 ore.

Ipertermia interstiziale Laser

Vengono utilizzate fibre di 200-600 micron di diametro che possono essere inserite in aghi 18-21 G. L'energia applicata per il trattamento di noduli fino a 2 cm di diametro è di circa 6000 Joule, con tempi di trattamento dai 5 ai 10 min. Mediante la tecnica dello "splitting", in grado di dividere il fascio Laser in più fasci (fino a 4) possono essere trattati, con l'inserimento simultaneo di 4 aghi, anche noduli di dimensioni superiori (fino a 3-4 cm).

Ipertermia interstiziale a microonde (indicata con PMCT, acronimo dall'inglese Percutaneous Microwave Coagulation Therapy).

La tecnica di ablazione percutanea con microonde è simile a quella descritta per RITA, ma l'elettrodo viene introdotto attraverso un ago guida di 14G.

Le modificazioni ecografiche sono identiche a quelle osservate con RITA (Seki, 1994).

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE ARTERIOSA TRANSCATETERE

- Infusione ev di un gastroprotettore (es.: Ranidil 1-2 f) e di un antiemetico (es.: Plasil 1 f); nel corso della procedura, somministrazione ev di antidolorifici al bisogno (es.: Contramal 1 f)
- Studio angiografico completo del circolo arterioso epatico (mediante tecnica di Seldinger) con precisa definizione dell'anatomia vascolare epatica e di eventuali varianti anatomiche
- Identificazione di tutti i rami arteriosi afferenti alla lesione neoplastica; valutazione della estensione della neoplasia, di eventuali shunt artero-portali e della pervietà della vena porta

Precauzioni:

- nelle neoplasie a sede superficiale, è opportuno ricercare, mediante opportuni cateterismi superselettivi, l'eventuale rifornimento della lesione ad opera di circoli arteriosi extraepatici (es.: arteria frenica inferiore, arterie surrenaliche, arterie intercostali)
- nel caso in cui sia presente uno shunt artero-portale, la chemioembolizzazione potrà essere eseguita solo dopo la embolizzazione dello shunt
- la presenza di trombosi della vena porta principale costituisce una controindicazione assoluta alla chemioembolizzazione

Chemioembolizzazione convenzionale

- Utilizzata per forme plurifocali (con impegno < 30% del parenchima)
- Cateterismo angiografico superselettivo del ramo destro o sinistro dell'arteria epatica (o di entrambi, in successione, nel caso di lesioni estese ai due lobi) mediante cateteri da 4-5 Fr (es.: Simmons 1-2, Cobra 2-3, J Curve)
- Iniezione di 70-100 mg epirubicina cloridrato (Farmorubicina) emulsionati con 15 ml mezzo di contrasto liposolubile (Lipiodol Ultrafluido)

- Iniezione di materiale embolizzante riassorbibile (es.: particelle di spugna di gelatina tipo Spongel) sino all'arresto del flusso, limitatamente (nel caso di lesioni estese ad entrambi i lobi) al ramo afferente al lobo maggiormente interessato dalla neoplasia
- Monitoraggio clinico-laboratoristico; esame TC di controllo a distanza di circa 4 settimane dalla procedura

Chemioembolizzazione segmentaria o sub-segmentaria

- Indicata per forme monofocali (o comunque con non più di 3 lesioni)
- Cateterismo angiografico superselettivo del ramo arterioso segmentario o subsegmentario afferente alla neoplasia mediante cateteri da 4-5 Fr (es.: Simmons 1-2, Cobra 2-3, J Curve); nel caso di particolare difficoltà a cateterizzare piccole diramazioni arteriose si può ricorrere a cateteri di tipo coassiale da 3 Fr (es.: Tracker)
- Iniezione di 50-70 mg di epirubicina cloridrato (Farmorubicina) emulsionati con 10 ml mezzo di contrasto liposolubile (Lipiodol Ultrafluido)
- Iniezione di materiale embolizzante riassorbibile (es.: particelle di spugna di gelatina tipo Spongel) sino all'arresto del flusso
- Monitoraggio clinico-laboratoristico; esame TC di controllo a distanza di circa 4 settimane dalla procedura

BIBLIOGRAFIA

- Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* 1993 Dec 15;72(12):3593-3598
- Akashi Y, Koreeda C, Enomoto S et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: an evaluation based on multivariate analysis of 90 cases. *Hepatology* 1991; 14: 262-268
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M et al. Results of surgical and non surgical treatment for small sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-1229
- Arrigoni A, Gindro T, Aimo G et al. Monoethylglycinexylidide test: a prognostic indicator of survival in cirrhosis. *Hepatology* 1994 Aug;20(2):383-387
- Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al. Natural history of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-137
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Hepatocellular carcinoma: CT and MR features after transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1994; 191: 123-128
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 1994; 162: 827-831
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995; 197: 812-818
- Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *Eur Radiol* 1996; 6: 682-696
- Bartolozzi C, Lencioni R, Ricci P, Paolicchi A, Rossi P, Passariello R. Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced color Doppler US. *Radiology* 1998;209: 387-93
- Bhattacharia S, Novell JR, Dusheiko GM, Hilson AJ, Dick R, Hobbs KE. Epirubicin-Lipiodol chemotherapy versus 131iodine-Lipiodol radiotherapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 2202-10
- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G et al. Prevalence of chronic disease in the general population of northern Italy: the Dyonosos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-1449
- Bismuth H, Cliche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J. Surg.* 1995; 19: 35-41.
- Bisollon T, Rode A, Baricel B et al. Diagnostic value and tolerance of lipiodol computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998; 28: 491-496
- Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, et al. Improving imaging of the liver with stimulated acoustic emission in the late phase of the enhancement with the US contrast agent SHU 508A: early experience. *Radiology* 1999; 210: 409-416
- Bolondi L, Gaiani S, Benzi G et al. Ultrasonography and guided biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 46-49
- Bolondi L, Gramantieri L, Chieco P et al. Enzymatic cytochemistry, DNA ploidy and AgNOR quantitation in hepatocellular nodules of uncertain malignant potential in liver cirrhosis. *Dig. Dis. Science*, 1996; 41: 800-808
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259
- Bolondi L., Gaiani S, Celli N et al. Tumor dissemination after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 34: 608.

- Borzio M, Treré D, Borzio F et al. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. *Mol Pathol* 1998; 51 (2): 96-101
- Bret PM, Labadie M, Bretagolle M et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 253-255
- Bretagne J, Raoul J, Bourguet P et al. Hepatic artery injection of 131-labeled lipiodol. *Radiology*, 1988; 168: 547
- Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 76: 16-24
- Bruix J, Lliovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-1583
- Buscarini L, Fornari F, Bolondi L et al. Ultrasound guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complication. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990; 11: 344-348
- Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Quaretti P, Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 1999; 20: 47-53
- Buscarini L, Buscarini E, Distasi M et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long term results. *Eur Radiol* 2001; 11:914-21
- Calvet X, Bruix J, Ginés P et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West. A multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990; 12: 753-760
- Castells A, Bruix J, Bru C et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-1126.
- Castells A, Bruix J, Bru C et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 917-922
- Catasca JV, Mirowitz SA: T2 weighted MR imaging of the abdomen: fast spin-echo versus conventional spin-echo sequences. *AJR* 1994; 162: 61-67
- Caturelli E, Bisceglia M, Fusili S et al. Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Science* 1996; 41: 2326-2331
- Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D et al. Free-hand technique with ordinary antisepsis in abdominal US-guided fine needle punctures: three-year experience. *Radiology* 1996, 199: 721-723
- Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, et al. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 2449-2453.
- Chaubert P, Gayer R, Zimmerman A, et al. Germ-line mutations of the p16INK4(MTS1) gene occur in a subset of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 1376-81.
- Cherqui D, Piedbois P, Pierra JY Multimodal adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1994 Jun 1;73(11):2721-2726
- Chiaromonte M, Stroffolini T, Lorenzoni V et al. Risk factors in community acquired hepatitis C virus chronic infection: a case-control study in Italy. *J. Hepatol.* 1996; 24: 129-134
- Choi B, Park JK, Kim BH et al. Small hepatocellular carcinoma: detection with sonography, computed tomography angiography, and Lipiodol CT. *Br J Radiol* 1989; 62: 897-901
- Choi BI, Kim HC, Han JK et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology* 1992 Mar;182(3):709-713
- Choi BI, Kim TK, Han Jk et al. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. *Radiology* 1996; 200: 55-58

- Choi BI, Takayashu K, Han MC et al. Small hepatocellular carcinomas and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis and imaging findings (Review article). *AJR* 1993; 160: 1177-1187
- CLIP Investigators (the Cancer of the Liver Italian Program). A new prognostic system for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 751-755.
- CLIP Investigators (the Cancer of the Liver Italian Program). Prospectives validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 840 - 845;
- Civardi G, Fornari F, Cavanna L et al. Value of rapid staining and assessment of ultrasound guided fine-needle aspiratioon biopsies. *Acta Cytologica* 1988; 32: 552-554
- Collella G, Rondinara GF, De Carlis L et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: prognostic factors associated long-term survival. *Transpl Int.* 1996; 9 Suppl 1: S109-S111.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 675-680
- Cottone M, Viridone R, Fusco G et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. *Gastroenterol* 1989; 96 (6): 1566-1571
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, Virdone R, Fusco G, Grasso R, Simonetti RG, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphetoprotein. *J Hepatol* 1994; 21: 1029-34
- Couinaud C. Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse Med* 1954; 62: 709-712
- De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995; 345: 413-15.
- Derenzini M, Tretré D, Olivieri F et al. Is high AgNor quantity in hepatocytes associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease? *J Clin Hepatol* 1993; 46: 727-729
- Di Stasi M, Buscarini L, Bolondi L et al. Ultrasound-guided fine needle liver biopsy: a multicentre survey of preprocedure evaluation practices and complication rates. *J Intervent Radiol* 1995; 10: 43-48
- Dodd GD, Miller WJ, Baron RL et al. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR* 1992; 159: 727-733
- Ebara M, Kita K, Sugiura N, et al. Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 195: 371-377
- Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Morita M, Saisho H, Tsuchiya A Y, Okuda K. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90:289-98
- Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G et al. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastreterol* 1994; 26: 66-68
- Falkson G, Lipsitz S, Borden E et al. Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and meagoril. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 287-292
- Farges O, Regimbeau JM, Belghiti J. Aggressive management of recurrence following surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 1275-1280.
- Farinati F, Salvagnini M, De Maria N et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: A Prospective controlled trial with tamoxifene. *J Hepatol* 1990; 15:655
- Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Effectiveness of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997; 27: 201-205

- Ferrel LD. Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 525-29.
- Forman D, Vincent T, Doll R, et al. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 292: 1357-61.
- Fornari F, Filice C, Rapaccini GL et al. Small (≤ 3 cm) hepatic lesions. Results of sonographically guided fine-needle biopsy in 385 patients. *Dig Dis Sciences* 1994; 39: 2267-2275
- Gaiani S, Casali A, Serra C, Piscaglia F, Gramantieri L, Volpe L, et al. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitations of the different Doppler US modalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3537-3546
- Gazelle SN, Solbiati L, Rittman WJ et al. RF tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3:636-644
- Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL et al. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82: 1105-1110
- Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 411-417
- Group d'Etude et de Traitement du carcinoma hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-1261
- Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-1011
- Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995; 195: 747-752.
- Hayashi N, Yamamoto K, Tamaki N et al. Metastatic nodules of hepatocellular carcinoma: detection with angiography, CT and US. *Radiology*, 1987; 165: 61-63
- Hermanek P, Sobin LH. Classification of malignant tumors. 4th ed New York, Springer Verlag, 1987
- Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer* 1994; 73: 2259-2267
- Houle S, Yip TK, Shepherd FA et al. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology*, 1989; 172: 857
- Huang GT, Sheu JC, Yang PM et al. Ultrasound guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma- a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996; 25: 334-338
- Huang GT, Wang TH, Sheu JC et al. Low power laserthermia for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Eur J cancer* 1991; 27: 1622-1627
- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998; 82 (5): 827-35
- Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, et al. Interferon prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumour. A prospective randomized study of hepatitis C virus-related cancer. *Hepatology* 2000; 32:228-232
- International Interferon alpha hepatocellular carcinoma Study Group. Effects of interferon alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-39.
- Izumi R, Shimizu K, Iyobe T et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994 Aug;20(2):295-301
- Izumi R, Shimizu K, Yagi M et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 1994; 106: 720-727

- Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aethiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1987; 4: 140-7.
- Kahn KL, Kosecoff J, Chassin MR et al. Measuring the clinical appropriateness of the use of a procedure. Can we do it? *Med Care* 1988 Apr;26(4):415-422
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-1402
- Kim ST, Kim KP, Noh DY. Prognostic factors in surgical patients with hepatocellular carcinoma. In: Primary liver cancer. Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanokawa K, Kojiro M, eds. Springer-Verlag
- Kim TK, Choi BI, Han JK, Hong HS, Park SH, Moon SG. Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US. *Radiology* 2000; 216: 411-7
- Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg* 1996†; 224†: 591-5.
- Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 25-29.
- Koito K, Namieno T, Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. *AJR* 1998; 170: 157-161
- Kondo J, Wada K, Nagato Y et al. Biopsy of well-differentated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. *Hepatology*, 1989; 9: 751-759
- Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 194-198
- Lai CL, Lau JYN, Wu PC et al. Recombinant interferon-a in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 1993; 17: 389-394
- Lai CL, Wu PC, Lok ASF et al. Recombinant a 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Br J Cancer* 1989; 60: 928-933
- Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995; 76: 1737-1746.
- Lencioni R, Bartolozzi C. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 1997; 10: 17-23.
- Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma: use of color Doppler US to evaluate response to treatment with percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 194: 113-118
- Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Response of hepatocellular carcinoma to percutaneous ethanol injection: CT and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 723-729
- Lencioni R, Cioni D, Donati F, Crocetti L, et al. Percutaneous treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: radiofrequency thermal ablation vs ethanol injection - A prospective, randomized trial (Final Report; RSNA 1999)
- Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol* 1998; 8: 439-444
- Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C. Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power Doppler US and color Doppler US. *Radiology* 1996; 201: 353-358
- Lencioni R, Vignali C, Caramella D, et al. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 70-75

- Liebmen HA, Furie BC, Tong MJ et al. Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-1431
- Lin DY, Liaw YF, Chu CM, et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer* 1984; 54: 1466-8.
- Lise M, Bacchetti S, Da Pian P et al. Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: results in a series of 100 Italian patients. *Cancer* 1998; 82: 1028-1036
- Liver Cancer Study Group of Japan. Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan. Report 5. *Acta Hepatol Jpn* 1982; 23: 675-682.
- Liver Cancer Study Group of Japan. Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan. Report 7. *Acta Hepatol Jpn* 1997; 38: 317-330.
- Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 cirrhotic patients. *J Hepatol* 1995; 22: 522-526
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108
- Livraghi T, Goldberg N, Lazzaroni S et al. Radiofrequency ablation vs ethanol injection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1999; 210:655-61
- Livraghi T, Goldberg N, Lazzaroni S, Melloni F, et al. Hepatocellular carcinoma: Radiofrequency Ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-768
- Livraghi T, Lazzaroni S, Civelli L et al. Risk conditions and mortality rate of abdominal fine needle biopsy. *J Intervent Radiol* 1997; 12: 57-64
- Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L. Epatocarcinoma, edizioni Poletto , Milano 1997, Appendice 237-243
- Llovet Jm, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC stagingn classification. *Semin Liv Dis* 1999; 19 (3): 329-338
- Llovet JM, Vilane R, Bru C. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1124 - 9.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62 - 7.
- Lorentzen T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 1996; 3: 55-563
- Louha M, Poussin K, Ganne N, Zylbergberg H, Nalpas B, Nicolet J, Capron F, Soubrane O, Vons C, Pol S, Beaugrand M, et al. Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer. *Hepatology* 1997; 26: 998-1005
- Maini CL, Scelsa MG, Fiumara C, Tofani A, et al. Superselective intra-arterial radiomethabolic therapy with I-131 lipiodol in hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 221-6
- Majno PE, Adam R, Bismuth H et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997 Dec;226(6):688-701
- Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 346-350.
- Makuuchi M, Takayama T, Kubota K et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. A Japanese experience. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 1267-1274.

- Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1995; 21: 1535-1542
- Marsh JW, Dvorchic I, Subotin M et al. The prediction of risk recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* 1997; 26: 444-450
- Martinez-Cerezo FJ, Tomàs A, Donoso L et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 20: 702-706
- Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83
- Matsuo N, Uchida H, Nishimine K, et al. Segmental transcatheter hepatic artery chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma: antitumor effect and influence on normal tissue. *JVIR* 1993; 4: 543-549.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14;334(11):693-699
- Mazzella G, Accogli E, Sottili S et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-147
- Mazziotti A, Grazi GL, Cavallari A. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a western experience. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 1281-1287
- McMahon BJ, Lanier AP, Wainwright RB, Kilkenny SJ. Hepatocellular carcinoma in Alaska Eskimos: epidemiology, clinical features, and early detection. *Prog Liver Dis.* 1990; 9: 643-55
- Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1213-1216
- Merine D, Takayasu K, Wakao F. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of iodized oil. *Radiology*, 1990; 175: 707-710
- Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I et al. Multiple phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection protocol and optimal timing. *AJR* 1996; 167: 753-757
- Miyajima I, Sata M, Kumashiro R et al. The incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after interferon treatment. *Oncol Rep* 1998; 5 (1): 201-204
- Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994 ;19(5):1115-1123
- Monden M, Okamura J, Sakon M et al. Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23 Suppl:S90-S95
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *NEJM* 1996 13; 334 (24): 1561-1567
- Murakami et al. *Radiology* 2001; 218: 763-767.
- Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol and cirrhosis: fact and hypothesis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 437-40.
- Nagasue N, Galizia G, Kohno H et al. Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 1989;106(1):81-86
- Nagasue N, Uchida M, Makino Y, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105†: 488-94.
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986; 99: 694.

- Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-563.
- Naik KS, Ward J, Guthrie JA et al. Hepatic lesions detection: a comparison of super-paramagnetic ferum oxide (SPIO) enhanced MR imaging and dual-phase helical CT with AFROC analysis. *Radiology*, 1997; 205 (P): 372
- Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T et al. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology* 1985; 154: 15-17
- Nakamura H, Mitani T, Murakami T, et al. Five-year survival after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (S): 89-92.
- Neuberger J, Forman D, Doll R, et al. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986; 292: 1355-57
- Nicoli N, Casaril A, Marchiori L, Mangiante G, Marini G, et al. Intraoperative and percutaneous thermal ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Chir Ital* 2000; 52: 29-40
- Nino-Murcia M, Ralls PW, Jeffrey RB et al. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *AJR* 1992; 159: 1195-1197
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al. Randomised trial of effects of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-1055
- Nonami T, Harada A, Kurokawa T et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173: 288-291
- Numata K, Tanaka K, Kiba T et al. Use of hepatic tumor index on color Doppler sonography for differentiating large hepatic tumors. *AJR* 1997; 168: 991-995
- Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 65-75.
- Ohishi H, Uchida H, Ohne S et al. Computed tomography detection of small daughter nodules in hepatocellular carcinoma after iodized oil infusion into hepatic artery. *J Computed Assist Tomogr* 1988; 12: 129-134
- Ohnishi K, Yoshioka H, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 67-72
- Oi H, Murakami T, Kim T et al. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1996; 166: 369-374
- Oka H, Kurioka M, Kim K et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-687
- Okuda K, Nakashima T, Koiro M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.
- Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K, et al. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic liver: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer* 1982; 49: 450-5.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-928
- Okuda K. Intratumor ethanol injection. *J Surg Oncol* 1993; 3 (suppl): 97-99
- Oliver JH III, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretations and pitfalls. *Radiology* 1996; 201: 1-14
- Oliver JH, Baron RL, Federle MP et al. Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both, used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR* 1996; 167: 71-77

- Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995 Jun;221(6):734-741
- Pagliaro L, Simonetti RG, Craxi A et al. Alcohol and HBV infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy: a multicentric, controlled study. *Hepatology*. 1983; 30: 48-50
- Park C, Choi BI, Kim H et al. Distribution of Lipiodol in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1990; 10: 72-78
- Pateron D, Gonne N, Trinchet J et al. Prospective study of screening of hepatocellular carcinoma in caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20(1): 65-71
- Patten RM, Byun JY, Freeny PC. CT of hypervascular hepatic tumours: are unenhanced scans necessary for diagnosis? *AJR* 1993; 161: 979-984
Peck-Radosavljevic M, Pidlich J, Bergmann M et al. Preoperative TNM classification is better prognostic indicator for recurrence of hepatocellular carcinoma after OLT than albumin RNA in peripheral blood. *J Hepatol* 1998; 28: 597-603
- Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-184
- Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, Van Steenberg W, Buffet C, Rougier P, Adler M, Pignon JP, Roche A. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Group CHC. *J Hepatol* 1998; 29: 129-34
- Pompili M, Rapaccini GL, De Luca F et al. Risk factors for intra hepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1997; 79: 1501-1508
- Ravikumar TS, Kane R, Cady B et al. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg*, 1991; 126: 1520
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al. Surgical treatment of HCC: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270
- Risse JH, Grunwald F, Kersjes W, et al. Intraarterial therapy with I-131-Lipiodol. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15: 65-70
- Rofflett MD, Jeffrey RB, Nino-Murcia M et al. Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR* 1995; 164: 879-884
- Ross PR, Freeny PC, Harms SE et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesion. *Radiology* 1995; 196: 481-488
- Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998; 170: 1015-1022
- Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of liver cancer. *AJR* 1996; 167: 759-768
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of non resectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126
- Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T et al. Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 251-257
- Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T et al. Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 251-257.
- Sakurai M, Okamura J, Kuroda C Transcatheter chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1984 Aug 1;54(3):387-392
- Sangalli G, Livraghi T, Giordano F et al. Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: improvement in diagnosis by microhistology. *Gastroenterology* 1989; 96: 524-526

- Sato Y, Nataka K, Kato Y, Shima M, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328: 1802-6
- Savastano S, Benvegno L, Feltrin GP, et al. Transcatheter arterial embolization versus no treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *Eur Radiol* 1994; 4: 155-160
- Sazaki Y, Imaoka S, Masutani S, et al. Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 515-21.
- Sbolli G, Fornari F, Civardi G. Role of ultrasound (US) guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) *Gut*. 1990 Nov; 31(11): 1303-1305.
- Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 817-825
- Shiffman M, Luketic VA, Sanyal AJ et al. Hepatic lidocaine metabolism and liver histology in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1994;19: 933-940.
- Shiina S, Tagawa K, Niwa Y et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *AJR* 1993; 160: 1023-1028
- Shiina S, Tagawa K, Unuma T et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: a histopathologic study. *Cancer* 1991; 68: 1524-1530
- Shiratori Y, Shiina S, Inamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995; 22: 1027-33.
- Schwartz LH, Seltzer SE, Tempany CMC et al. Prospective comparison T2-weighted fast spin-echo with and without fat suppression and conventional spin-echo pulse sequences in the upper abdomen. *Radiology* 1993; 189: 411-416
- Silini E, Bottelli R, Asti N et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology*, 1996; Jul 111 (17): 199-205
- Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann. Int. Med* 1992; 116: 97-102
- Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997; 8: 117-136
- Smalley SR, Moertel CG, Hilton JF, et al. Hepatoma in the noncirrhotic liver. *Cancer* 1988; 62: 1414-24
- Solbiati L, Golberg SN, Ierace T, Dellanoce M, Livraghi T, Gazelle GS. Radio-frequency ablation of hepatic metastases: post-procedural assesment with a US microbubble contrast agent-early experience.
- Soyer P, Gouhiri M, Rondeau Y et al. Non breath-hold fast spin echo vs. breath-hold fast-spin echo and spoiled Gradient-recalled echo imaging in the detection of hepatic tumors: correlation with surgical findings. *AJR* 1997; 168: 1199-1204
- Spreafico C, Marchianò A, Regalia E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1994; 192: 687-690.
- Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995; 75: 2427-2434
- Stone MJ, Klintmalm GB, Polter D et al. Neoadjuvant chemotherapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a pilot study in 20 patients. *Gastroenterology* 1993 Jan;104(1):196-202
- Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J. Hepatol* 1998; 29: 944-52
- Stroffolini T, Chiaromonte M, Tiribelli C et al. HBsAg carrier state and hepatocellular carcinoma: relative risk and population attributable risk from a case-control study in Italy. *J. Hepatol*. 1992; 360-363

- Taavitsanein M, Vehmas T, Juppila R. Fatal liver necrosis following percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 1993; 18: 357-9
- Takayama T, Makuuchi M. Surgical resection, in Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, eds. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. London: Greenwich medical media, 1997; 279-286
- Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y et al. The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 1990; 155: 49-54
- Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 162: 345-351
- Takayasu K, Fukurawa H, Wakao F, Muramatsu Y, Abe H, Terauchi T, Winter TC 3rd, Sakamoto M, Hirohashi S. CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma: sensitivity, findings, and CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 885-90
- Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995 Apr;169(4):400-404
- Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1992; 185: 457-460.
- Tanaka K, Nakamura S, Numata Ket al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998 Jan 1;82(1):78-85
- Tanaka K, Numata K, Okazaky H, Nakamura S, Inoue S, Takamura Y. Diagnosis of portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: efficacy of color Doppler sonography compared with angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1279-83
- Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1991; 179: 713-717.
- Tanaka K, Sata M, Uchimura Y et al. Long term evaluation of interferon therapy in hepatitis C virus-associated cirrhosis: does interferon prevent development of HCC? *Oncol Rep* 1998; 5 (1): 205-208
- Tanaka S, Kitamura T, Fujita M et al. Value of contrast-enhanced color Doppler sonography in diagnosing hepatocellular carcinoma with special attention to the "color-filled pattern". *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 207-212
- Taniguchi K, Nakata K, Kato Y, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization. Analysis of prognostic factors. *Cancer* 1994; 73: 1341-1345.
- Tanikawa K,. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. In TobeT, Lameda H, eds *Primary liver cancer in Japan*. Tokyo: Springer-Verlag, 1992; 327-334
- Tano S, Ueno N, Tomiyama T et al. Possibility of differentiating small hyperechoic liver tumors using contrast-enhanced color Doppler ultrasonography: a preliminary study. *Clin Radiol* 1997; 52: 41-45
- Tateishi H, Kinuta M, Furukawa J, et al. Follow-up study of combination treatment (TAE and PEIT) for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (S): 19-23.
- Taylor KJW, Ramos I, Morse SS, Fortune K, Hammers L, Taylor CR. Focal liver masses: differential diagnosis with pulsed Doppler. *Radiology* 1987; 164:643-7
- The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 2772-2780
- Tourel PG, Pageaux GP, CosteV et al. Small hepatocellular carcinoma in patients undergoing liver transplantation: detection with CY after injection of iodized oil. *Radiology* 1995; 197: 377-380

- Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995; 75: 2220-32.
- Uchida H, Matsuo N, Nishimine K, et al. Transcatheter arterial embolization for hepatoma with lipiodol. Hepatic arterial and segmental use. *Sem Intervent Radiol* 1993; 10: 19-26
- Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2000; 88: 1574-81
- Uggowitz M, Kugler C, Machan L et al. Power Doppler imaging and evaluation of the resistive index in focal nodular hyperplasia of the liver. *Abdom Imaging* 1997; 22: 268-273
- Utsunomiya T, Matsumata T, Adachi E et al. Limitation of current preoperative liver imaging techniques for intrahepatic metastases nodules of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1992; 16 : 694-701
- Valls C, Figueras J, Pamies JJ et al. Preoperative TNM staging of hepatocellular carcinoma in hepatic transplantation: value of Lipiodol computed tomography. *Transplant Proc* 1995; 27: 2309-2310
- Van Hoc L, Baert A, Gryspeerdt S et al. Dual-phase helical-CT of the liver: value of an early phase acquisition in the differential diagnosis of non-cystic focal lesions. *AJR* 1997; 169: 1185-1192
- Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco A, Grottola A, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptor status in the tumour is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000; 32: 233-238
- Wernecke K, Henke L, Vassallo P et al. Pathologic explanation for hypoechoic halo seen on sonograms of malignant liver tumors: an in vitro correlative study. *AJR* 1992; 159: 1011-1016
- Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastases. *Radiology* 2000; 216: 153-61
- Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 379-387
- Wu CC, Ho YZ, Ho Wlet al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 1995 Jan;82(1):122-126
- Yamanishi N, Seki T, Wakabayashi M, Nagakawa T, Imamura M, et al. Usefulness of Lens culinaris agglutinin A-reactive fraction of alpha fetoprotein (AFP-L3) as a marker of distant metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 1999; 6: 1229-32
- Yoo HS, Lee JT, Kim KV et al. Nodular hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental intraarterial injection of iodine 131-labeled iodized oil. *Cancer* 1991; 68: 1878
- Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 1985; 154: 19-24