



EPATOCARCINOMA: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

Massimo Colombo Professore di Gastroenterologia, Direttore del Dipartimento di Gastroenterologia ed Endocrinologia, IRCCS Ospedale Maggiore, Università di Milano, Milano, Italia.

CONCETTI CHIAVE

- Il carcinoma epatocellulare (CE) rappresenta più del 5% di tutti i tumori maligni, ed è la principale causa di morte nei pazienti con cirrosi compensata. L'incidenza del tumore è in crescita in molte aree geografiche, Italia inclusa.
- Nei pazienti con cirrosi la sorveglianza con ecografia addominale permette diagnosi precoce e favorisce il trattamento radicale del tumore ma non è ancora noto se essa riduce anche la mortalità per tumore.
- Numero e volume dei nodi tumorali, condizioni generali del paziente e stato della funzione epatica determinano la prognosi del paziente con CE. Questi elementi, infatti, condizionano l'applicazione di terapie radicali. In pazienti selezionati, il trapianto di fegato offre migliori sopravvivenze della resezione epatica e dell'ablazione interstiziale percutanea.
- L'infezione cronica con virus dell'epatite B è la causa principale di CE in Asia ed Africa mentre il virus C è il fattore eziologico predominante nei Paesi occidentali ed in Giappone.
- La vaccinazione anti-HBV di massa dei nuovi nati previene il tumore correlato ad epatite B. In molte aree geografiche, però la prevenzione del tumore richiede approcci integrati, poiché in queste zone il tumore ha origine multifattoriale.

Premesse

Il carcinoma epatocellulare (CE) rappresenta oltre l'85% di tutti i tumori maligni primitivi del fegato, ed è associato a fattori ambientali, dietetici e di stile di vita. Pertanto incidenza e distribuzione geografica del tumore dipendono dalla diversa distribuzione geografica dei fattori di rischio.

Incidenza e distribuzione geografica

Il CE rappresenta il 5,4% di tutti i casi di cancro (1). In termini di frequenza relativa, il CE è la quinta causa di cancro nel mondo, preceduto tra i tumori dell'apparato digerente solo del tumore gastrico. Il mondo si divide in aree a bassa incidenza con meno di 3 casi di tumore per 100.000 maschi, aree ad incidenza intermedia (3-30 casi) e aree ad alta incidenza (oltre 30 casi). Il CE è particolarmente frequente nell'Asia Orientale, nell'Africa Centrale e Occidentale, dove raggiunge tassi di 21-48 casi ogni 100.000 abitanti maschi. Europa Settentrionale, l'Australia, e Nord America sono aree a bassa incidenza di tumore (1) (Tabella 1). In numerosi paesi industrializzati è documentata una crescita dei tassi di tumore, dovuta a frequente esposizione della popolazione a fattori di rischio ambientali,

come virus dell'epatite ed alcol. In queste aree, tuttavia, è stata registrata anche una consistente diminuzione di malattie che competono con il CE per mortalità, come le malattie cardiocircolatorie. In diversi paesi, come gli Stati Uniti, l'aumento di CE è destinato a continuare nelle prossime decadi, visto che il contagio epatitico, in particolare con il virus dell'epatite C, si è diffuso negli anni '60 nei pazienti infettati con aghi riciclati, trasfusioni con sangue infetto e rapporti sessuali non protetti.

Eziologia

L'identificazione dei fattori di rischio ha grandemente favorito il riconoscimento delle cause del tumore ed ha reso possibile prevenzione e sorveglianza, tesa alla diagnosi precoce del tumore.

In tutte le popolazioni, età avanzata e sesso maschile predispongono al tumore (3). Nelle aree ad alta incidenza, è stato registrato uno spostamento verso gruppi di età più giovane rispetto alle aree a bassa incidenza, probabilmente a causa dei numerosi casi di tumore legati a infezione neonatale e perinatale con virus dell'epatite B (HBV) (3). In queste regioni iperendemiche, il rischio tumore è maggiore nei maschi (8 a 1), rispetto alle popolazioni a basso rischio del Nord America e Nord Europa (3). Non è noto se la preponderanza maschile per il CE rifletta l'influenza degli ormoni sessuali sulla suscettibilità al tumore oppure una maggiore esposizione dei maschi a fattori di rischio ambientali carcinogenetici come virus ed alcool.

Il virus dell'epatite B

Studi epidemiologici, clinici e sperimentali associano il CE all'infezione cronica con HBV. Infatti, l'incidenza di CE è particolarmente alta nelle aree geografiche con maggior prevalenza di HBV come Africa, Sud Pacifico ed Asia. A Taiwan, il rischio di tumore nei maschi cronicamente infettati con HBV è 102 volte superiore a quello dei non portatori (4). La stretta associazione tra HBV e tumore è stata confermata anche in Nord America dallo studio dei nativi d'Alaska, nei quali l'incidenza annuale di tumore era 378 per 100.000 maschi (5). Lo stesso vale per lo studio dei portatori cronici di HBsAg in Toronto che dimostravano una incidenza annuale di CE di 470 (6). Il nesso patogenetico tra HBV e CE è rinforzato dallo studio di vaccinazione in Taiwan dove è stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di CE nei bambini sottoposti a vaccinazione di massa contro HBV (7). L'età di infezione è il maggior fattore di rischio nello sviluppo del tumore HBV-correlato, poiché l'infezione precoce ha elevate probabilità (>50%) di sviluppare epatite cronica. Il potenziale carcinogenico dell'infezione neonatale e perinatale con HBV è chiaramente confermato dal modello woodchuck di infezione con virus epatitici che sono simili a quelli che sostengono l'infezione umana (8). L'HBV è quindi il più importante epato-carcinogeno nei Paesi asiatici e africani, dove gli elevati tassi di endemia sono mantenuti dall'infezione neo e perinatale, rispetto ai Paesi occidentali, nei quali epatite C ed abuso di alcool sono i maggiori fattori di rischio per CE (9). Il rischio di CE è ulteriormente incrementato nei pazienti con lunga infezione e con severo danno epatico. Infatti, l'incidenza annuale di tumore è circa 0,3% nei portatori HBV non selezionati, mentre è decisamente maggiore (1,5-6,6 %) nei pazienti con cirrosi compensata (Tabella 2). In Africa ed Asia dove l'infezione HBV coincide anche con l'esposizione ad un altro agente oncogenico, cioè l'aflatossina alimentare, il tumore si sviluppa precocemente anche in pazienti con fegato non cirrotico.

L'effetto carcinogenico dell'HBV risiede in meccanismi di infiammazione cronica, aumentata proliferazione epatocellulare, integrazione di sequenze geniche virali nel DNA delle cellule epatiche dell'ospite, ed attività di specifiche proteine virali che interagiscono con geni epatocellulari (18). In linea di principio, la trasformazione degli epatociti da cellule quiescenti in cellule replicanti, è un evento di fondamentale importanza che predispone allo sviluppo di tumore (19). Il ciclo cellulare può essere attivato indirettamente dalla

proliferazione compensatoria delle cellule epatiche in risposta alla infiammazione e necrosi epatocitaria o può essere stimolato direttamente dalla espressione di singoli o più geni cellulari modificati dal virus. Questo ultimo evento è bene documentato nel topo transgenico che dimostra sovraespressione dei geni c-myc, c-ka-ras e c-ki-ras a seguito della attivazione ad opera dell'inserzione di sequenze DNA del virus B adiacenti (20). Il tumore si sviluppa in topi transgenici per il gene x dell'HBV, capace di transattivare promotori cellulari e virali. Probabilmente l'accumulo di proteine codificate dal gene x stimola la proliferazione degli epatociti. L'incontrollata proliferazione degli epatociti causata dal gene x del virus vince i meccanismi protettivi rappresentati dalla apoptosi cellulare (21), mentre altri geni dell'HBV stimolano la carcinogenesi epatica. Infine il tumore può risultare dall'integrazione del genoma virale nelle cellule ospiti epatiche e dalle conseguenti lesioni al DNA cellulare. In rari casi, il DNA virale si integra vicino a geni che regolano la crescita cellulare, come il gene della ciclinaA o dei recettori dell'acido retinoico. Nella maggioranza dei casi, invece, l'HBV-DNA si integra in modo casuale, suggerendo che l'integrazione del virus non causa mutagenesi inserzionale (22).

Il virus dell'epatite C

Dati epidemiologici, clinici e sperimentali associano l'infezione cronica con il virus dell'epatite C (HCV) al tumore (18). In una meta-analisi di 32 studi caso-controllo (23) il rischio di sviluppare tumore era 17,5 volte maggiore nei portatori di virus rispetto ai non portatori. L'HCV sembra essere il fattore eziologico dominante per tumore in molti Paesi industrializzati dell'Emisfero Occidentale, dove tuttavia esistono numerosi pazienti con più di un fattore eziologico per tumore oltre all'HCV (9). La gravità istologica del danno epatico è il fattore che più di ogni altro condiziona il rischio tumore. Il rischio è solo 0,4% nei portatori non selezionati di HCV mentre sale a circa 3% nei pazienti con cirrosi compensata (Tabella 3). A differenza del tumore correlato ad epatite B, il rischio di tumore HCV-correlato è particolarmente alto nei pazienti che si infettano nelle ultime decadi della vita. La coinfezione con HBV e l'abuso alcolico sono i cofattori più importanti nei pazienti con tumore e questi contribuiscono alla eterogeneità epidemiologica e clinica del tumore. Il rischio di CE è aumentato in modo significativo sia dalla co-infezione apparente con HBV, cioè presenza dell'HBsAg nel siero, sia dalla infezione occulta con HBV, cioè presenza di HBV-DNA in cellule epatiche o siero di pazienti HBsAg sieronegativi (31). Di conseguenza, il ruolo patogenetico dell'HBV nel CE potrebbe essere maggiore di quello finora riconosciuto. I meccanismi carcinogenetici dell'HCV sono ancora poco conosciuti. Numerosi studi hanno dimostrato HCV-RNA e specifiche proteine del virus C in cellule neoplastiche, ma non sono mai state dimostrate sequenze di virus integrate nel DNA cellulare, poiché il virus è privo di transcriptasi inversa (32,33). L'esistenza di pazienti con infezione cronica HCV che hanno sviluppato tumore ancor prima di sviluppare cirrosi (34) ed alcuni dati di infezione sperimentale suggeriscono che l'HCV può essere direttamente carcinogenetico attraverso meccanismi diretti sul DNA cellulare. Infatti diverse proteine del virus sono coinvolte nella regolazione della proliferazione delle cellule epatiche e la proliferazione degli epatociti è una tappa fondamentale della carcinogenesi. La transfezione di cellule COS e Hep G2 con sequenze RNA che codificano per regioni strutturali dell'HCV, determina l'accumulo di varianti HCV nella regione core, con delezione carbossi-terminale a livello dei nuclei degli epatociti, suggerendo l'esistenza nella proteina core di una sequenza capace di legarsi ai nuclei cellulari (35). La localizzazione nucleare della proteina core potrebbe essere fondamentale per la biologia del virus ma contemporaneamente può anche avere funzioni transregolatorie sui geni cellulari e virali ed avere così un ruolo nella carcinogenesi. In opportuni modelli sperimentali la proteina del core HCV può trasformare i fibroblasti embrionali murini in fenotipo neoplastico (36-38). Un'altra possibile azione favorente la carcinogenesi epatica da HCV è la capacità della proteina core di inibire l'apoptosi, cioè la morte di vari stipiti

cellulari umani che rappresenta uno strategico meccanismo di protezione cellulare contro il cancro (39). E' dunque possibile che il core dell'HCV faciliti il danno immunomediato delle cellule epatiche attraendo la risposta immunitaria dell'ospite, faciliti infezione cronica e contribuisca alla patogenesi del tumore umano, inibendo la morte cellulare per apoptosi che è un importante meccanismo di difesa contro il tumore in genere. La proteina core dell'HCV può anche svolgere un importante ruolo biologico nella promozione del tumore, mediante down-regolazione della proteina p53, indebolendo così le attività cellulari che sopprimono il tumore (40). L'HCV può determinare CE anche determinando un accumulo di radicali liberi nelle cellule epatiche, capaci di danneggiare il DNA cellulare (21). Nel modello sperimentale del topo transgenico per il gene core dell'HCV, l'infezione causa tumore in tappe sequenziali, a partire da adenoma con steatosi, per finire in tumore scarsamente differenziato contenuto nell'adenoma (41). Questo modello di carcinogenesi, tuttavia, non è stato confermato in altri laboratori (42,43). Infine, altre regioni del genoma HCV possono avere potenziale oncogenico. Per esempio, una proteasi troncata NS3 della regione non strutturale (cioè diverse dal core) trasforma i fibroblasti murini, causando CE nel topo maschio immunodeficiente (44).

Il ruolo dell'alcool

L'etanolo non ha di per sé proprietà mutagene, cioè capacità di modificare il DNA cellulare in senso neoplastico. Tuttavia, il consumo cronico di etanolo è associato ad un aumentato rischio di cancro in diversi organi, inclusi oro-faringe, laringe ed esofago. L'associazione tra etanolo e cancro del fegato è stata documentata in migliaia di pazienti e nella maggior parte degli studi l'effetto dell'alcool risulta dose-dipendente e correlato con lo sviluppo di cirrosi (45). Nelle aree geografiche a bassa prevalenza di epatite B come gli USA, il rischio di CE è aumentato del 40% nei forti consumatori di alcool (46), mentre è dubbio se il moderato consumo di alcool è associato a significativi incrementi di rischio tumore. L'assunzione giornaliera di 40-60 g nell'uomo e 20-40 g nella donna per diversi anni può causare cirrosi ed aumentare di conseguenza il rischio tumore (46). In Italia, il rischio tumore è 13 volte maggiore nei bevitori rispetto ai non bevitori (47), anche se il rischio cancro può paradossalmente diminuire nei forti bevitori, per effetto di una aumentata mortalità da epatite alcolica (48). Studi in pazienti con storia di abuso cronico di alcol, arbitrariamente definito dai più come consumo superiore a 40 g/dì nella donna e 50-60 g/dì nell'uomo, hanno dimostrato co-presenza di infezione HCV in circa un terzo dei pazienti (49,50). A loro volta, il 15-30% di tutti i pazienti con infezione cronica HCV ha una storia di abuso di alcol (49), dimostrando così che la interazione HCV/alcol è una importante realtà clinica.

In 2 Conferenze di Consenso (51,52), è stato formalmente riconosciuto che l'abuso cronico di alcol aggrava la storia naturale dell'infezione HCV sulla base di almeno 6 tipi di evidenze. L'abuso di alcol, infatti, si associa a un incremento di 1) severità delle lesioni istologiche del fegato; 2) rischio di decompensazione clinica; 3) rischio di epatocarcinoma; 4) mortalità epato-specifica; 5) livelli di viremia HCV e riduce 6) la risposta al trattamento anti-virale con interferone. Anche l'infezione HBV può promuovere il cancro del fegato negli alcolisti: in Giappone, i pazienti con cirrosi HBsAg correlata che abusano di alcool sviluppano CE in anticipo di 10 anni rispetto ai pazienti astemi con cirrosi HBV correlata (53). Vi è crescente evidenza che l'infezione occulta con HBV, cioè la presenza di HBV-DNA negli epatociti di alcolisti HBsAg sieronegativi, si associa a maggior rischio di carcinoma epatico (54). Infine, l'analisi multivariata degli studi clinici in pazienti con epatocarcinoma ha rivelato che l'alcool è un importante predittore indipendente di tumore (15,28).

Cirrosi

La cirrosi è il singolo fattore di rischio più importante per lo sviluppo di CE. Studi prospettici di coorte hanno dimostrato che nei pazienti con cirrosi compensata il CE si sviluppa al tasso annuale del 3% (55) e rappresenta la più importante causa di morte (56). Il tumore è più frequente nei maschi con alti livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP) e con più severa malattia epatica ed elevata proliferazione epatocellulare (10% per anno) (57). La proliferazione epatocellulare, indipendentemente dall'eziologia, sembra essere il fattore chiave nella progressione della cirrosi a tumore. Nei pazienti con cirrosi compensata il tasso annuale di cancro è 5% in presenza di elevata proliferazione epatocellulare rispetto all'1% dei pazienti con bassi indici di proliferazione cellulare (56). La combinazione di profondo disturbo della funzione epatica e displasia a grandi cellule sembra essere il maggiore predittore di tumore, con una incidenza cumulativa di tumore a 3 anni del 72% rispetto al 17% nei pazienti privi di queste alterazioni (58). Infine il rischio di tumore è elevato anche nei cirrotici con noduli macrorigenerativi atipici, cioè noduli iperplastici di parenchima rivelati all'esame ecografico che all'esame istologico dimostrano cellule epatiche displastiche: in questi pazienti il rischio tumore è stato 25% nell'arco di 28 mesi (59).

Aflatossina

L'aflatossina B1 è un metabolita prodotto dal fungo *Aspergillus flavus*. L'aflatossina B1 è un frequente contaminante di grano e legumi, in particolare in Asia e nell'Africa sub-Sahariana, dove il clima caldo umido e le tecniche di immagazzinamento delle scorte alimentari facilitano la contaminazione con aflatossina. Ratti esposti ad aflatossina B1 sviluppano CE in modo dose-dipendente, mentre la aflatossina B1 nei topi transgenici portatori di HBV-DNA, accelera vistosamente lo sviluppo di tumore epatico rispetto ai topi non esposti. L'uomo si contamina con aflatossina mediante ingestione di alimenti contaminati o consumo di prodotti di animali nutriti con cereali contaminati da aflatossina. Nell'uomo, l'interazione aflatossina/CE è sostanziata da studi di popolazione, caso-controllo e di biologia molecolare. La distribuzione geografica del CE riproduce la distribuzione di zone dove prevale l'aflatossina nelle derrate alimentari. Uno studio caso-controllo di 18.000 uomini in Shanghai ha rivelato un aumento statisticamente significativo del rischio relativo di CE (3,4) nei soggetti con marcatori biologici di aflatossina, cioè l'escrezione urinaria di metaboliti M1. Il rischio tumore era 7 nei portatori di HBV e 59 negli individui con marcatori biologici di infezione HBV ed aflatossina (60). Nei maschi con epatite cronica B, l'esposizione ad aflatossina, valutata con la misurazione dei metaboliti M1 in campioni mensili di urine si associava ad un incremento di rischio relativo di CE di 3 (61). Il ruolo dell'aflatossina nel CE appare essenzialmente quello di amplificare il rischio determinato dall'infezione HBV, anche se non sono completamente noti i meccanismi molecolari con i quali l'aflatossina causa CE. L'aflatossina è fortemente mutagena in diversi modelli sperimentali di colture di cellule batteriche e cellule umane, probabilmente attraverso meccanismi di epossidazione capaci di causare legami covalenti con il DNA umano (62). I pazienti con CE esposto ad aflatossina sono una specifica mutazione alla terza base del codone 249 del gene p53, gene soppressore del tumore. Questo difetto molecolare non è stato identificato nelle aree geografiche dove è assente la contaminazione con aflatossina (USA, Europa e Giappone) (63). Poiché, tutti i pazienti con tumore e mutazione p53 al codone 249 sono portatori di infezione HBV, il virus B appare come pre-requisito necessario per lo sviluppo di tumore aflatossina-correlato.

Malattie metaboliche epatiche

Il CE si sviluppa anche in pazienti con malattie metaboliche, molto diffuse nella popolazione europea come emocromatosi genetica (GH) e porfiria cutanea tarda ed in pazienti con malattie metaboliche più rare come tirosinemia, ipercitrullinemia, deficit di alfa1 antitripsina (AAT) e morbo di Wilson. Il tumore è meno frequente in pazienti con

glicogenosi tipo I e III, ed intolleranza ereditaria al fruttosio. Nei pazienti cirrotici con GH il rischio di CE è 200 volte superiore a quello della popolazione generale, con una probabilità cumulativa a 10 anni del 30% (64). In questi pazienti, cumulando età superiore a 55 anni, abuso alcolico ed infezione con virus epatitici B o C il rischio di CE è 150 volte quello di pazienti con GH privi di queste comorbidità (65). Il deficit di AAT è un noto fattore di CE negli omozigoti e non richiede lo sviluppo di cirrosi (66). Il tumore è raro nel morbo di Wilson, probabilmente per il fatto che la malattia porta a morte il paziente o richiede trapianto epatico prima che dello sviluppo di CE. Il tumore è stato identificato anche in diversi pazienti giapponesi e sudafricani con sindrome di Budd-Chiari e con lesioni idiopatiche ostruttive della vena cava inferiore (67).

Malattie autoimmuni epatiche

L'incidenza di tumore nei pazienti con epatite autoimmune è decisamente bassa (0,2% per anno) e forse è associata concausalmente ad infezione cronica C (68,69). I pazienti maschi con cirrosi biliare primitiva hanno un aumentato rischio di tumore, con incidenza annuale dello 0,7% che aumenta nei pazienti con cirrosi franca (70).

Contraccettivi orali

Non è chiaro se l'uso di contraccettivi orali incrementa il rischio di CE. Studi caso-controllo condotti in aree non endemiche per HBV e tumore hanno rilevato una correlazione positiva tra uso di contraccettivi orali e CE, con un rischio relativo di 3,8-13,5 e un'evidente associazione tra rischio di tumore ed uso a lungo termine di contraccettivi. Tuttavia, un importante studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, non ha confermato questa associazione tra rischio di tumore e contraccettivi orali (71). Addirittura, uno studio caso-controllo in Europa ha dimostrato un rischio di 0,75 (da 0,54 a 1,03) per l'uso di contraccettivi orali (72). E' possibile che la pillola sia semplicemente un co-fattore promotore del processo carcinogenico nelle donne esposte ad altri consolidati fattori di rischio per CE (73).

Tabacco

L'associazione tra fumo di tabacco e CE è biologicamente plausibile, poiché il fegato è il bersaglio naturale di numerosi carcinogeni presenti nel tabacco. Alcuni dati sperimentali supportano la carcinogenesi epatica da composti del tabacco (73) anche se l'evidenza epidemiologica per un ruolo patogenetico del fumo di tabacco nel CE umano, è controversa. Alcuni studi epidemiologici supportano l'associazione tra fumo e CE attribuendo al fumo fino al 40% dei casi di tumore HBsAg negativi. Non vi è evidenza di interazione tra tabacco e consumo di alcool (70,74).

Composti chimici

Il Thorotrast, soluzione colloidale di diossido di torio con l'isotopo radiotorio, antico mezzo di contrasto radiologico, è stato associato allo sviluppo di CE (75). La lunga emivita dell'isotopo fa sì che i tumori epatici si sviluppino dopo un lungo periodo (circa 20 anni) dalla somministrazione endovenosa di Thorotrast. Alcuni casi di CE associati a Thorotrast sono associati a cirrosi, altri a fegato sano. Caratteristica di questo tumore è la presenza di granuli rifrangenti di Thorotrast nei macrofagi presenti negli spazi portali.

L'associazione tra CE ed esposizione ad elevate concentrazioni di vinil cloruro monomero è oggetto di numerosi studi. Nella stragrande maggioranza dei lavoratori esposti a vinil cloruro il CE si associava a cirrosi, abuso di alcool o infezione cronica con i virus dell'epatite B e C. Uno studio retrospettivo in Germania ha descritto un importante numero di lavoratori con CE resecabile, sviluppatosi in fegato sano in assenza dei noti fattori di rischio extralavorativi per CE (76).

Altri fattori alimentari

Numerosi alimenti possono essere genotossici per il fegato dopo aver subito attivazione metabolica nel fegato. Modeste quantità di queste sostanze potrebbero essere sufficienti all'iniziazione del tumore determinando una concomitante condizione di persistente proliferazione epatocellulare. Il potenziale ruolo carcinogenico degli alimenti vegetali è dibattuto. I vegetali capaci di causare CE nell'animale includono gli alcaloidi del Senecio e della Felce, ai quali è esposto anche l'uomo. In uno studio prospettico di 8436 individui a Taiwan, il rischio di CE appariva aumentato nei soggetti con ridotta assunzione di vegetali, valutata con interviste personali e analisi del retinolo sierico (74). In Italia, il rischio tumore appare ridotto nei consumatori di elevate quantità di latte, uova, vegetali e frutta (77). Pertanto, il rischio CE potrebbe essere influenzato dalla composizione globale della dieta e dai complessivi standards alimentari.

Anatomia Patologica

Dal punto di vista macroscopico, il CE è classificato come nodulare, massivo o diffuso. Il primo è un nodulo chiaramente delimitato dal fegato circostante, mentre il tumore massivo occupa una vasta area dell'organo ed infiltrava il tessuto epatico circostante formando noduli satelliti. Il tumore diffuso coinvolge ampiamente il fegato (78). Tutte e tre le forme di CE si sviluppano sia in pazienti con cirrosi che in pazienti con fegato sano. Sulla base dello sviluppo, il CE è classificato come infiltrante, espansivo, multinodulare o misto. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto la classificazione istologica del tumore in trabecolare, acinare, compatto e scirroso (79). Nel tipo trabecolare, le cellule tumorali sono sistemate in cordoni cellulari di variabile densità, separate dai sinusoidi, con minima o assente fibrosi. Nel tipo acinare o pseudo-ghiandolare, le cellule tumorali sono arrangiate in strutture simil-ghiandolari, ricche di detriti cellulari, essudato e macrofagi. Nel tipo compatto, le cellule tumorali sono impaccate in una massa solida senza evidenza dei sinusoidi. Nel tipo scirroso, significative quantità di tessuto fibroso separano i cordoni di cellule tumorali. Ogni tipo istologico di CE ha differenti gradi di differenziazione cellulare. Il tumore ben differenziato trabecolare ha 2-3 cordoni cellulari. La diagnosi differenziale tra CE ben differenziato e macronodulo di rigenerazione è possibile con esame istologico, quando i noduli superano il cm di volume ed è resa più facile dal confronto tra tessuto extranodulare dello stesso fegato e nodulo. Il tumore poco differenziato può mostrare un pattern trabecolare, solido o sarcomatoso. Istotipi speciali di tumore con diversa storia naturale sono il carcinoma fibrolamellare, il CE a cellule chiare e il tumore peduncolato. Il carcinoma fibrolamellare è composto da grandi cellule eosinofile sistemate in trabecole circondate da tessuto fibroso a formare cordoni lamellari. Il tumore si sviluppa principalmente in fegati non cirrotici, di giovani adulti di entrambi i sessi. Negli USA, questo tumore rappresenta circa l'1% di tutti i casi di CE, ha spesso valori normali di AFP sierica e nella metà dei casi ospita minute calcificazioni visibili con radiografia dell'addome. Per la sua crescita lenta e lo sviluppo in fegato non cirrotico, questo tumore è più facilmente trattabile con resezione epatica del CE (80).

Diagnosi

I tumori maggiori di 2 cm si diagnosticano facilmente da diagnosticare combinando procedure cliniche, radiologiche ed invasive. La diagnosi di CE è pressoché certa nei pazienti con malattia cronica di fegato che sviluppino in US un nodulo che appare ipervascolarizzato nella fase arteriosa di TC spirale trifasica o RMN. La diagnosi è ancora più certa nei pazienti con elevati livelli sierici di alfafetoproteina (>400 ng/ml) (81) (Tabella 4). Quando i pazienti sono esaminati con TC, durante la fase arteriosa che si sviluppa 20 secondi dopo l'iniezione del mezzo di contrasto i tumori molto vascolarizzati si rendono

evidenti rispetto al fegato circostante che non capta mezzo di contrasto mentre è contrastato principalmente durante la fase venosa portale tardiva. I noduli che non rispondono a questi criteri diagnostici, debbono essere sottoposti ad esame o microistologico eco-guidato (81). La diagnosi istologica è doverosa nei pazienti senza controindicazioni emorragiche, quando la diagnosi definitiva influenza la scelta del trattamento. Nei noduli inferiori a 2 cm, la diagnosi definitiva può essere difficile rispetto ai macronoduli di rigenerazione. In linea di principio, una lesione che appare come un nodulo ipocogenico o iperecogenico in malattia cronica di fegato, dovrebbe essere considerata una lesione pre-neoplastica, cioè nodulo di macrorigenerazione o tumore, e deve essere indagata di conseguenza. Nei noduli inferiori a 2 cm, la probabilità di diagnosi falsamente negative con TC o RMN è elevata (50%) data l'imatura vascolarizzazione arteriosa del piccolo nodulo. L'uso combinato di aspirato citologico più microistologia intranodulare ed extranodulare (82), aumenta l'accuratezza diagnostica al 96%. Le complicanze della biopsia con ago fine sono rare, ed includono emoperitoneo (<0,5%) ed l'inseminamento del tumore lungo la traccia dell'ago (3-5%) (83,84). I casi non risolti con tecniche di immagine o con biopsia epatica richiedono controlli con US ad intervalli di 3 mesi, fino all'ottenimento della diagnosi finale. In casi selezionati la diagnosi differenziale di carcinoma epatocellulare include l'iperplasia focale nodulare, i tumori metastatici, il carcinoma neuroendocrino ed il colangiocarcinoma (80).

Stadiazione

La stadiazione è importante poiché definisce la prognosi e permette scelta del trattamento più efficace. La stadiazione è la variabile che maggiormente influenza l'esito del trattamento, poiché diversi casi di insufficiente trattamento sono risultati dalla non corretta selezione dei pazienti. I criteri tumore specifici come la classificazione TNM (tumore, noduli e metastasi), non predicono né la gravità della malattia epatica nel suo insieme né la sopravvivenza del paziente. I migliori predittori di malattia sono quelli che combinano caratteristiche del tumore, stato generale del paziente e funzione epatica. La TC spirale trifasica e la RMN dinamica sono gli esami più indicati per valutare con accuratezza numero, diametro e invasività vascolare del tumore. Nella stadiazione di Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC) lo stato funzionale del paziente e la funzione del fegato sono misurati rispettivamente come Performance Status e Child-Pugh. La classificazione di Barcellona include 4 stadi che selezionano i migliori candidati per le migliori terapie disponibili, cioè dallo stadio iniziale di tumore (Stadio A) che include pazienti asintomatici con piccoli tumori idonei per terapie radicali, allo stadio più tardivo del tumore (Stadio D) che include pazienti con malattia intrattabile (Tabella 5).

Sorveglianza dei pazienti a rischio

I programmi di sorveglianza per CE si fondano soprattutto sull'impiego di ecografia addominale. La diagnosi precoce di tumore riduce il tasso di mortalità epatospecifica poiché permette di identificare tumori piccoli ben trattabili con cure radicali. Poiché il tumore è la principale causa di morte nei pazienti con cirrosi compensata (56,86), la sorveglianza incide positivamente anche sulla storia naturale del paziente cirrotico. I portatori cronici di epatite B e i pazienti con cirrosi compensata sono i naturali candidati ai programmi di sorveglianza (81). Poiché il rischio tumore è maggiore nei pazienti con cirrosi che nei pazienti con epatite cronica o fegato normale, i primi sono i candidati a sorveglianza più stretta per ragioni di costo-efficacia. Nei pazienti con cirrosi, l'intervallo di sorveglianza di 6 mesi con ecografia è considerato conveniente in termini di costo-efficacia (81). L'ecografia addominale è più efficace e più economica per screening e sorveglianza, rispetto all'alfafetoproteina (valore predittivo: 54% vs 32%) (55,87). Per quanto la sorveglianza permetta di identificare tumori in stadio precoce e aumentare così le possibilità di trattamento radicale, tuttavia, non è dimostrato ancora se essa riduca in

parallelo la mortalità correlata al tumore (88). L'invecchiamento dei pazienti e il deterioramento della funzione epatica durante la sorveglianza, lo sviluppo di tumori multinodulari e la limitata disponibilità di trapianto epatico, riducono l'efficacia dei programmi di sorveglianza. In uno studio nel nostro Centro iniziato nel 1986, la sorveglianza con US di 447 pazienti con cirrosi compensata ha portato alla identificazione di 112 pazienti con tumore. Lo studio dimostrò un crollo di mortalità per CE nell'ultimo quinquennio di sorveglianza rispetto ai primi 2 (10% vs 37% e 45%) per un aumento dei tumori trattabili con terapia curativa.

Storia naturale

La dimensione del tumore al momento della diagnosi con ultrasuoni non predice con accuratezza la sopravvivenza del paziente. Anche tumori di dimensioni inferiori a 2 cm possono invadere in modo microscopico le vene del fegato (89), ed il tempo medio di raddoppio del volume tumorale varia da paziente a paziente. In alcuni pazienti il tumore ha lenta crescita con tempo di raddoppio di 20 mesi rispetto ad altri pazienti nei quali il tumore può avere tempi di raddoppio di solo 1 mese (90-92). In tutti i pazienti il tumore è clinicamente asintomatico durante la fase iniziale di sviluppo, mentre negli stadi avanzati può accompagnarsi a epatomegalia, dolore e/o ittero. Nella metà dei pazienti con cirrosi compensata, il tumore viene identificato già in forma multinodulare (93), con maggiore frequenza nei pazienti con più fattori eziologici (94). In alcuni pazienti il tumore multinodulare è un secondo tumore primitivo, in altri una metastasi di tumore primitivo (89). La differenziazione tra tumori primitivi e secondari può essere ottenuto combinando dati radiologici ed istopatologici ottenuti durante espianto o resezione chirurgica. La distinzione tra queste due condizioni ha importanti implicazioni cliniche, poiché i tumori multicentrici sono meno aggressivi dei tumori metastatici e ricorrono meno frequentemente dopo ablazione (95). Il pattern di sviluppo del tumore varia notevolmente da paziente a paziente ed ha diverse implicazioni cliniche. Numero e volume del tumore influenzano scelta ed esito del trattamento. La maggioranza dei pazienti Caucasicci ha tumori con crescita lenta ed espansiva (96) rispetto ai pazienti sudafricani che hanno tumori con crescita rapida (97). La valutazione del decorso del tumore è complicata dal fatto che alcuni noduli hanno costante crescita durante il follow-up, rispetto ad altri che hanno crescita esuberante solo nella fase tardiva di follow-up (90,91). A causa di questa differenza nella crescita del tumore, il volume del tumore alla diagnosi non ha valore predittivo assoluto sulla sopravvivenza del paziente. Quest'ultima è più attendibile combinando volume del tumore, funzione epatica e qualità di vita. Oltre la metà dei pazienti con tumore inoperabile, privi di sintomi costituzionali, invasione vascolare del tumore, diffusione extraepatica del tumore e con elevato performance status (86) sopravvive 3 anni senza cure (Tabella 5).

Trattamento

Il trattamento viene scelto in base a criteri empirici, cioè presenza o assenza di cirrosi, numero e dimensione del tumore, grado di deterioramento della funzione epatica (98). Non esistono studi controllati che confrontino l'efficacia dei trattamenti disponibili, mentre data la eterogeneità nelle sopravvivenze tra gruppi controllo non è possibile confrontare i risultati dei differenti studi presenti in letteratura. In generale, la rivalutazione dei trattamenti sulla base "dell'intenzione a trattare" ha offerto risultati poco incoraggianti (99).

Pazienti con fegato normale

La resezione epatica è la principale opzione terapeutica nei pazienti con fegato normale e buona funzione epatica, e conferisce sopravvivenza a cinque anni del 50%, rispetto al 20% nei pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (OLT) (100,101). In queste

casistiche, i buoni risultati della resezione epatica probabilmente dipendono dall'assenza di cirrosi, che permette una estesa resezione del fegato senza ridurre la sopravvivenza. Gli scarsi risultati con trapianto probabilmente riflettono problemi nella selezione dei pazienti, cioè il trapianto in pazienti con tumore così avanzato da essere stato giudicato inoperabile con resezione.

Pazienti cirrotici con piccolo tumore

OLT è il migliore trattamento per pazienti con tumore singolo < 5 cm di diametro o in pazienti con meno di 3 tumori ciascuno < 3 cm (criteri Milano) (102). Il limite di 5 cm di diametro per il trapianto di fegato è ragionevole vista la percentuale significativamente alta di invasione vascolare nei tumori di maggiori dimensioni (103). La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti selezionati secondo i criteri Milano è di circa 70% (99,102,103), con sopravvivenza maggiore (85%) nei pazienti che all'intervento rientravano nei criteri di selezione. La sopravvivenza è solo 60% nei pazienti con noduli satelliti che superavano i criteri iniziali di trattamento (102). Il maggiore ostacolo all'interpretazione dei risultati dell'OLT nei pazienti neoplastici è dato dalle grandi differenze tra centri in termini di attesa tra candidatura ed intervento. Per periodi di attesa superiori a 6-10 mesi, la spettanza di vita guadagnata con OLT viene meno dei rischi di deterioramento che i pazienti hanno durante la lista attesa (104). Il confronto tra OLT e resezione chirurgica in termini "intenzione a trattare" indica migliori risultati con la resezione dopo appropriata selezione dei candidati (99). A Barcellona, la sopravvivenza a 5 anni di 51% per pazienti resecati e 69% per trapiantati, si modificava dopo aver selezionato i pazienti per i predittori di sopravvivenza, cioè bilirubina normale, lieve ipertensione portale e breve lista attesa per trattamento. Dopo rianalisi per queste variabili la sopravvivenza a 5 anni dei candidati "ideali" resecati è stata 74% rispetto al 54% a 2 anni per i candidati peggiori trattati con trapianto (99). Pertanto, nei Paesi con scarse donazioni di fegato, i cirrotici con modesta ipertensione portale e bilirubina normale dovrebbero essere innanzitutto considerati per la resezione, mentre quelli con predittori avversi dovrebbero essere selezionati per OLT o se controindicato, per terapia interstiziale percutanea. Il trapianto di fegato è anche limitato dalla mancanza di donatori, con il 25-50% dei pazienti in attesa di donazione che vengono persi in lista attesa (99,105). Per potenziare il trattamento con trapianto di organo, vengono utilizzati donatori viventi, ma il guadagno sostanziale nella spettanza di vita va accuratamente pesato in termini di costo-efficacia (106). Un approccio complementare per migliorare la riuscita dell'OLT è l'impiego di terapie ablative locoregionali applicate "a ponte" cioè durante l'attesa. La chemoembolizzazione riduce il volume del tumore (debulking) prima del trapianto e impedisce la progressione del tumore verso l'invasione vascolare con risultati incoraggianti (107). Nei centri con limitato accesso a OLT, la segmentectomia e la subsegmentectomia sono le migliori opzioni terapeutiche in pazienti con tumore piccolo e buona funzione epatica. In pazienti ben selezionati con tumori inferiori a 2 cm, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 60,5% (108), con tassi di mortalità inferiore a 5%. In questi pazienti, il principale fattore predittivo di sopravvivenza è stata l'alfafetoproteina, il volume del tumore ed il numero di tumori, in combinazione (109). L'invasione della vena porta e la tumorigenesi multifocale metacrona sono i maggiori responsabili della ricorrenza tumorale dopo resezione, che colpisce il 50% dei pazienti 2 anni dopo l'intervento (110). Nei pazienti con piccolo tumore, la sopravvivenza a 5 anni dopo resezione epatica è fortemente influenzata dallo stato funzionale del fegato, espresso come valore Child-Pugh poiché è 50% nei pazienti con cirrosi compensata rispetto al 12% dei pazienti con malattia decompensata (Child-Pugh B/C) (96). Nei pazienti con tumore piccolo e buon compenso epatico l'ipertensione portale è il più importante fattore che predice sopravvivenza dopo resezione, espressa come gradiente pressorio venoso epatico. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con gradiente porto-cava inferiore a 10 mmHg e buona funzione epatica è 70% (99). La resezione è controindicata nei pazienti con gradiente pressorio venoso epatico maggiore di 10 mmHg poiché gravata da

episodi irreversibili di scompenso epatico (111). Nei pazienti con cirrosi da HBV, la ricorrenza del tumore dopo resezione è stata prevenuta iniettando per via intraarteriosa lipiodol marcato con I 131 (112) mentre tumori HCV correlati la profilassi della recidiva è stata tentata con immunoterapia usando linfociti autologhi attivati con interleukina 2 e anticorpi D3 (113).

Pazienti con tumore inoperabile

I pazienti con tumore inoperabile e di dimensioni inferiori a 5 cm sono indicati per trattamenti ablativi con iniezione interstiziale di alcol o radiofrequenza. Questi trattamenti sono efficaci poiché causano necrosi del tumore senza danneggiare significativamente il fegato cirrotico peritumorale e comprendono l'iniezione intratumorale di etanolo assoluto (PEI), acido acetico o soluzione salina surriscaldata, nonché la termoablazione con radiofrequenza, microonde o laser. In studi non controllati, la sopravvivenza appare ampiamente influenzata dallo stato di funzione epatica e dalle dimensioni e numero dei tumori. La sopravvivenza a 5 anni di pazienti con cirrosi compensata e tumore inferiore a 5 cm trattati con PEI è circa 50% rispetto al 29% dei pazienti con maggior deterioramento epatico (Child-Pugh B). La PEI ha il vantaggio di essere economica, di facile esecuzione e di essere associata a basso rischio di complicanze (1,7%) e mortalità (0,1%) (114). Il tumore trattato con PEI ha un tasso assoluto di ricorrenza, seppur in tempi diversi. La ricorrenza è più rapida nei pazienti con elevati livelli di AFP sierica e ALT, e nei tumori sprovvisti di capsula fibrosa peritumorale. In uno studio prospettico randomizzato, la radiofrequenza è stata efficace quanto la PEI nell'indurre completa necrosi dei tumori < 5 cm (90% vs 80%), richiedendo meno cicli di terapia (1,2 vs 4,8). La radiofrequenza, tuttavia, si associa a maggiori complicanze e può richiedere anestesia generale (9,5% vs 0) (115). Nei pazienti con tumori sottocapsulari e poco differenziati (116), il rischio di insembramento di cellule tumorali lungo il tragitto dell'ago della radiofrequenza è particolarmente alto (10%). La chemioembolizzazione arteriosa transcateretere (TACE) del tumore è un trattamento alternativo e complementare alle tecniche interstiziali. Esso sfrutta il duplice rifornimento di sangue del fegato, visto che il tumore è rifornito solo dall'arteria epatica. La TACE determina necrosi ischemica del tumore e rende possibile l'iniezione di agenti antitumorali direttamente nel tumore, favorendo elevata concentrazione locale di farmaci antineoplastici e riducendo gli effetti collaterali sistemici. Tre studi controllati randomizzati di TACE e uno studio controllato randomizzato di embolizzazione transarteriosa senza chemioterapia nel trattamento di pazienti con tumore esteso non resecabile (117-120) non hanno mostrato efficacia della chemioembolizzazione sulla sopravvivenza. Due studi più recenti hanno invece dimostrato un significativo prolungamento di sopravvivenza nei pazienti con tumore inoperabile (121,122). La TACE pertanto sembra una valida opzione terapeutica nei pazienti cirrotici con tumore multifocale inoperabile e buon compenso epatico.

La chemioterapia sistemica nei pazienti con tumore inoperabile non ha dato percentuali di risposta soddisfacenti (20%), probabilmente perché i tumori voluminosi sovraesprimono i geni di farmacoresistenza. Un unico studio controllato randomizzato (123), la sopravvivenza dei pazienti trattati con doxorubicina non era diversa da quella dei pazienti controllo, mentre era associata a episodi di cardiotoxicità. La possibile dipendenza del CE da ormoni sessuali, la presenza di recettori ormonali nei nuclei delle cellule tumorali e la sovraespressione di recettori per estrogeni nei tumori con maggiore proliferazione (124) hanno suggerito la possibilità di manipolare con ormoni la crescita tumorale. Tuttavia, uno studio controllato randomizzato in pazienti con tumore inoperabile (125) ha dimostrato che il trattamento con l'anti-estrogeno tamoxifene non migliora la sopravvivenza né la qualità della vita dei pazienti. I farmaci progestinici potrebbero rappresentare una opzione terapeutica alternativa al tamoxifene in pazienti con tumore che esprime recettori estrogenici epatici mutati (126). La radioterapia palliativa può ridurre il dolore causato dal tumore e l'irradiazione dell'intero fegato con 25 Gy per cinque o sei settimane, è

considerato il trattamento minimo necessario per controllare il tumore (127). La terapia radiante con protoni è più attiva e meglio tollerata della radioterapia convenzionale del fegato, ma richiede un'attrezzatura costosa. Questo approccio può causare risposta completa nel 19% dei casi rispetto al 50% di risposta parziale e 31% senza beneficio apprezzabile (128). La qualità della vita non è risultata danneggiata nella maggior parte dei pazienti, e solo occasionali pazienti hanno sviluppato insufficienza epatica dopo radioterapia. In futuro, la terapia genica può offrire nuove speranze in pazienti con tumore non trattabile. Le cellule tumorali possono infatti essere transfettate con virus capaci di trasferire geni che facilitano il suicidio dell'epatocita o rendere le cellule più responsive a farmaci antivirali (129).

Prevenzione

La prevenzione è l'unico approccio che realisticamente permette di ridurre la mortalità da epatocarcinoma. Il programma di vaccinazione per l'epatite B sviluppato su scala nazionale in Taiwan nel 1984, ha determinato una riduzione del tasso di bambini infetti dal 10% a meno dell'1% in parallelo con il dimezzamento della mortalità per tumore infantile da 22 per 100.000 a 10 (7). Non esiste un vaccino contro l'epatite C per prevenire la trasmissione del virus capace di causare carcinoma epatico. La trasmissione di epatite C è stata ridotta dallo screening dei donatori di sangue e dall'impiego diffuso di siringhe e aghi monouso. Tuttavia, a livello mondiale esistono oramai milioni di persone con cirrosi HCV-correlata ed inerente rischio di sviluppare epatocarcinoma (1,2) frutto di antiche infezioni. La chemioprevenzione secondaria del tumore con interferone alfa sembra possibile nei pazienti con epatite cronica C che hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta post-trattamento, mentre è dubbia nei pazienti con cirrosi già stabilite e in pazienti con epatite cronica B (130). In Cina, è in studio la chemioprevenzione secondaria con oltipraz, farmaco che induce espressione cellulare della glutatione-S-transferasi e permette la detossificazione del potente carcinogeno epatico aflatossina-B1 (131). E' stata studiata anche la chemioprevenzione terziaria con retinoide aciclico in pazienti, nei quali il tumore era stato rimosso con resezione epatica o iniezione percutanea di alcol (132). In un periodo di studio di 3 anni, l'acido aciclico aveva prevenuto la ricorrenza del tumore nel 28% dei pazienti rispetto al gruppo trattato con placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. *GLOBOCAN graphical package 1: Cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon: IARC press, 1998.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *New England Journal of Medicine* 1999;340:745-750.
3. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars in Liver Disease* 1999;19:271-286.
4. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987;61:184-186
5. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al. Hepatitis B sequelae: Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:1051-1054.
6. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-438.

7. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1855-1859.
8. Rogler CE. Recent advances in hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cells* 1990;2:366-369.
9. Kew M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. *Viral Hepatitis Reviews* 1998;4:259-269
10. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:191-194.
11. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante Rivard C, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106:1000-1005.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;ii:1129-1132.
13. Lok ASF, Lai CL, Chung HT, et al. Morbidity and mortality from chronic hepatitis B virus infection in family members of patients with malignant and nonmalignant hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Hepatology* 1991;13:834-837.
14. Liaw YF, Tai D, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986;90:263-267.
15. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of Hepatology* 1998;28:930-938.
16. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46:420-426.
17. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1997;76:968-974.
18. IARC, ed. *Monographs on the evolution of carcinogenic risks to humans: Hepatitis viruses* Vol 59 ed. Geneva: WHO, 1994
19. Fausto N. Mouse liver tumorigenesis: models, mechanisms and relevance to human disease. *Seminars in Liver Disease* 1999;19:243-252.
20. Dejean A, de The H. Hepatitis B virus as an insertion mutagen in a human hepatocellular carcinoma. *Molecular Biology & Medicine* 1990;7:213-222.
21. Koike K. Role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis. *Digestive and Liver Disease* 2001;33:2-6.
22. Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, eds. *Liver Cancer*, New York: Churchill Livingstone, 1997:29-37.
23. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer* 1998;75:347-354.
24. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood* 1998;91:1173-1177.
25. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1797-1801.

26. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21:650-655.
27. Shibata M, Morizane T, Uchida T, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet* 1998;351:1773-1777.
28. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa V, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
29. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-758.
30. Romeo R, Rumi MG, Del Ninno E, et al. Hepatitis C virus genotype 1b and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1077.
31. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *New England Journal of Medicine* 1999;341:22-26, 1999
32. Lau GKK, Davis GL, Wu SPC, et al. Hepatic expression of hepatitis C virus RNA in chronic hepatitis C: a study by *in situ* reverse-transcription polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996;23:1318-1323.
33. Ballardini G, Groff P, Giostra F, et al. Hepatocellular codistribution of c100, c33, c22, and NS5 hepatitis C virus antigens detected by using immunopurified polyclonal spontaneous human antibodies. *Hepatology* 1995;21:730-734.
34. De Mitri MS, Poussin K, Baccharini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345:413-415.
35. Ravaggi A, Natoli G, Primi D, et al. Intracellular localization of full-length and truncated hepatitis C virus core protein expressed in mammalian cells. *Journal of Hepatology* 1994;20:833-836.
36. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen SY, et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HUH-7 cells. *Journal of Virology* 1993;67:5823-5832.
37. Lo SY, Selby MJ, Ou JH. Interaction between hepatitis C virus core protein and E1 envelope protein. *Journal of Virology* 1998;70:5177-5182.
38. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, et al. Transcriptional regulation of cellular and viral promoters by the hepatitis C virus core protein. *Virus Research* 1996;37:209-220.
39. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, et al. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *Journal of Virology* 1996;70:4438-4443.
40. Ray RB, Steel R, Meyer K, et al. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272:10983-10986.
41. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Medicine* 1998;4:1065-1067.
42. Kawamura T, Furusaka A, Koziel MJ, et al. Transgenic expression of hepatitis C virus structural proteins in the mouse. *Hepatology* 1997;25:1014-1021.
43. Pasquinelli C, Shoenberger JM, Chung J, et al. Hepatitis C virus core and E2 protein expression in transgenic mice. *Hepatology* 1997;25:719-727.

44. Sakamuro D, Furukawa T, Takenagi TJ. Hepatitis C virus non structural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *Journal of Virology* 1995;69:3893-3896.
45. IARC ed. *Monographs on the evolution of carcinogenic risks to humans: Alcohol drinking* Vol 44 ed. Geneva: WHO, 1988
46. Yu H, Harris RE, Kapat GC, et al. Cigarette smoking alcohol consumption and primary liver cancer. A case-control study in the USA. *International Journal of Cancer* 1988;42:325-328.
47. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: a 8 year prospective study by Ultrasound and Alfafetoprotein. *Journal of Hepatology* 1994;21:1029-1034.
48. Aricò S, Corrao G, Torchio P, et al. A strong negative association between alcohol consumption and the risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. A case-control study. *European Journal of Epidemiology* 1994;10:251-257.
49. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:113-8.
50. Schiff ER. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. *Am J Med* 1999;107:95S-99S.
51. European Association Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis C, February 26-27, 1999, Paris, France. *J Hepatol* 1999;31 (Suppl 1)
52. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002, June 10-12, 2002. Available from URL: <http://www.consensus.nih.gov>
53. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982;49:672-677
54. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine* 1985; 312:270-276.
55. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
56. Donato MF, Arosio A, Del Ninno E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology* 2001;34:523-8.
57. Sangiovanni A, Fasani P, Ronchi G, et al. The impact of surveillance on hepatocellular carcinoma. Detection and survival of 417 patients with compensated cirrhosis: a 12-year prospective cohort study. *J Hepatol* 2002;36 Suppl.1 (EASL Meeting); 20 (Abs 57).
58. Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112-1118.
59. Borzio M, Borzio F, Crone A, et al. Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1997;112:1617-1623.
60. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;339:943-946.
61. Sun Z, Lu P, Gail MH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999;30:379-383.
62. Wogan GN. Aflatoxin as a human carcinogen. *Hepatology* 1999;30:573-575.

63. Ozturk M, Bressac B, Puisieux A, et al. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991;338:1356-1359.
64. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *New England Journal of Medicine* 1985;313:1256-1262.
65. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic haemochromatosis. *Hepatology* 1994;20:1426-1431.
66. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alpha1 antitrypsin deficiency. *New England Journal of Medicine* 1986;314:736-739.
67. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: Recent progress. *Hepatology* 1992;15:948-963.
68. Wang K, Czaja A. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1988;8:1679-1683.
69. Ryder S, Koskinas J, Rizzi P, et al. Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis: role of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;22:718-722.
70. Howel D, Metcalf JV, Gray J, et al. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in Northern England. *Gut* 1991;45:756-760.
71. Stanford JL, Ray RM, Thomas DB. Combined oral contraceptives and liver cancer. The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. *International Journal of Cancer* 1989;43:254-259.
72. The Collaborative MILTS Project Team. Oral contraceptives and liver cancer: Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997;56:275-284.
73. Mant JWF, Vessey MP. Trends in mortality from primary liver cancer in England and Wales 1975-92: influence of oral contraceptives. *British Journal of Cancer* 1995;72:800-803.
74. Oshima A, Tsukuma H, Hirayama T, et al. Follow-up study of HBsAg-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *International Journal of Cancer* 1984;34:775-779.
75. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimated of avoidable risk of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute* 1981;66:1191-1308.
76. Weihrauch M, Benicke M, Lehnert G, Wittekind C, Bader M, Wrbitzky R, Tannapfel A. High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:405-410.
77. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Northern Italy. *International Journal of Cancer* 1988;42:872-876.
78. Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, eds. *Liver Cancer*. New York: Churchill Livingstone 1997;165-187
79. Gibson JB, Sobin LH. *Histological typing of tumours of the liver, biliary tract and pancreas*. Geneva: WHO, 1978.
80. Craig JR. Fibrolamellar carcinoma: clinical and pathologic features. In: Okuda K, Tabor E, eds. *Liver Cancer*. New York: Churchill Livingstone 1997;255-262
81. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference, Barcelona September 15-17, 2000. *Journal of Hepatology* 2001;35: 421-430.

82. Borzio M, Borzio F, Macchi R, et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1994;20:117-121
83. Takamori R, Wong LL, Dang C, et al. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary?. *Liver Transplantation* 2000;6:67-72.
84. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, et al. Needle tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT finding after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdominal Imaging* 2000;25:246-250.
85. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 1999;19:329-338.
86. 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;29:62-67.
87. Oka H, Tamori A, Kuroki T, et al. Prospective study of α -fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-66.
88. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259
89. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000 ;127 :603-608.
90. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, et al. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report. *Cancer* 1989;63:2207-2210.
91. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289-298.
92. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.
93. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to multiple etiological factors. *Hepatology* 1999;29:1704-1707
94. Benvegnù L, Noventa F, Bernardinello E, et al. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut* 2001;48:110-115.
95. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:87-92.
96. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98:733-738.
97. Antony PP. Primary carcinoma of the liver. A study of 282 cases in Ugandan Africans. *Journal of Pathology* 1973;110:37-48.
98. Colombo M. Hepatocellular carcinoma: screening and treatment. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, eds. *Evidence based gastroenterology and hepatology*, London: BMJ Books, 1999;456-467.

99. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, et al. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;20:1434-1440.
100. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World Journal of Surgery* 1991;15:270-285.
101. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 1991;214:221-229.
102. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 1996;334::693-699.
103. Jonas S, Blechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086.
104. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, et al. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436-442.
105. Schwartz M, Sung M, Emre S, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinomas 5 cm diameter: results of a multimodality protocol. [Abstract] In : *Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons*, Chicago, May 1997.
106. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-1079.
107. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection or transplantation for and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Annals of Surgery* 1997;226:688-703.
108. Tobe T, Arii S. Improving survival after resection of hepatocellular carcinoma: Characteristics and current status of surgical treatment of primary liver cancer in Japan. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Otho M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa K, Kojiro M, eds. *Primary Liver Cancer in Japan*, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Hong Kong, Barcelona: Springer, 1992;215-220.
109. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994;74:2772-2780.
110. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma - Long-term results of treatment and prognostic factors *Annals of Surgery* 1999;229:216-222.
111. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1023.
112. Lau WY, Leung WT, Ho SKW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
113. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000 ;356 :802-807.

114. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1995;22:522-526.
115. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: Treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
116. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.
117. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 1990;11:181-184.
118. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of Lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1256-1261.
119. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Journal of Hepatology* 1998;28:129-134.
120. Bruix J, Llovet 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.
121. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
122. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
123. Lai CL, Wu PC, Chan GCB, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-483.
124. Villa E, Grottola A, Colantoni A, De Maria N, Buttafoco P, Ferretti I, Manenti F. Hepatocellular carcinoma: role of estrogen receptors in the liver. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:37-45.
125. 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.
126. Villa E, Ferretti I, Grottola A, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by varial oestrogen receptors. *British Journal of Cancer* 2001;84:881-885.
127. Nagata Y, Abe M, Hiraoka M, et al. Radiofrequency hyperthermia and radiotherapy for hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Otho M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa K, Kojiro M, eds. *Primary Liver Cancer in Japan*. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Hong Kong, Barcelona: Springer 1992;315-325.
128. Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, et al. A new, effective and safe tharapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1032-1041.

129. Kanai F, Shiratori Y, Yoshida Y, et al. Gene therapy for α -fetoprotein-producing human hepatoma cells by Adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Hepatology* 1996;23:1359-1368.
130. Cammà C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *Journal of Hepatology* 2001;34:593-602.
131. Jacobson LP, Zhang BC, Shu YR, et al. Oltipraz chemoprevention trial in Qidong, People's Republic of China: study design and clinical outcomes. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1997;6:257-265.
132. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1561-1567.

Tabella 1

Incidenza aggiustata per età espressa come numero di casi per 100.000 persone/anno nelle diverse aree geografiche (3).

Area geografica	Incidenza aggiustata per età	
	Uomini	Donne
Il mondo	14.67	4.92
Paesi sviluppati	7.64	2.65
Paesi in sviluppo	17.84	6.17
Africa	18.55	5.68
Africa orientale	28.38	13.58
Africa centrale	4.74	2.36
Africa settentrionale	20.11	6.59
Africa occidentale	22.15	6.67
Asia		
Asia orientale	34.77	10.78
Sud-est asiatico	17.58	5.84
Asia centro-meridionale	2.79	1.47
Asia occidentale	4.98	3.07
Isole del Pacifico*	18.44	9.17
Europa		
Europa orientale	5.23	2.82
Europa settentrionale	2.66	1.38
Europa meridionale	9.89	3.41
Europa occidentale	4.89	1.55
America		
Carabi	8.01	4.41
America centrale	5.36	3.98
America meridionale	3.12	2.00
Stati Uniti e Canada	3.25	1.36
Australia e Nuova Zelanda	2.75	1.07

* Melanesia, Micronesia and Polinesia

Tabella 2

Studi di follow-up di pazienti con epatite cronica B e sviluppo di epatocarcinoma (CE).

Criteria di studio	Autore	No. Pazienti	% CE annua	Predittori di CE
ALT persistentemente normali	de Franchis 1993	92	0	0
	Villeneuve 1994	317	0	0
Tutti i pazienti	Beasley 1981 ¹²	3.454	1.1	Cirrosi, HbeAg
	McMahon 1990 ⁵	1.400	0.3	ND
	Lok 1990 ¹³	341	0.3	Infezione materno-fetale
Pazienti con diagnosi istologica di epatite Cronica	Liaw 1988 ¹⁴	432	0.8	Età
	Ikeda 1998 ¹⁵	645	1.2	Alcol, ICG
Pazienti con diagnosi istologica di cirrosi	Fattovich 2000 ¹⁶	349	2.0	Età, HDV
	Tsai 1997 ¹⁷	234	6.6	Età, AFP, Child-Pugh, ALT, HCV

Tabella 3

Studi di follow-up di pazienti con epatite cronica C e sviluppo di epatocarcinoma (CE).

Criteri di studio	Autore	No. Pazienti	% CE annua	Predittori di CE
ALT elevate	Tradati 1998 ²⁴	385	0.4	Cirrosi, età, AFP
Pazienti con diagnosi istologica di epatite Cronica	Tsukuma 1993 ²⁵	433	1.2	Cirrosi, età, AFP
	Takano 1995 ²⁶	124	1.7	Severità istologica
	Shibata 1998 ²⁷	179	1.2	Rigenerazione irregolare severa
Pazienti con diagnosi istologica di cirrosi	Benvegnù 1994 ²⁸	188	2.2	Sesso, età, alcol, HBV
	Bruno 1997 ²⁹	163	2.5	Virus, età, sesso, alcol
	Romeo 1997 ³⁰	246	2.2	Età, sesso, AFP

Tabella 4

Criteri diagnostici per epatocarcinoma secondo la Conferenza di Barcelona EASL (81).

- Criteri citologici/istologici
 - Criteri non invasivi (solo per pazienti cirrotici)
 1. Criteri radiologici: 2 tecniche di immagine coincidenti*
 - Lesione focale > 2cm con ipervascolarizzazione
 2. Criteri composti: Una tecnica di immagine + AFP elevata
 - Lesione focale > 2cm con ipervascolarizzazione
 - Livelli di AFP \geq 400ng/ml
-

* 4 tecniche utili: US, CT spirale, MR ed angiografia

Tabella 5

Classificazione dell'epatocarcinoma secondo la stadiazione di Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (85)

	Stadio A (precoce)	Stadio B (intermedio)	Stadio C (avanzato)	Stadio D (terminale)
Stato di avanzamento	0	0	1-2	3-4
Stadio del tumore	Singolo < 5cm 3 nodules < 3cm	Grande/ multinodulare	Invasione vascolare diffusione extraepatica	Nessuna delle precedenti
Child-Pugh	A & B	A & B	A & B	C
Sopravvivenza a 5 aa*				
Resezione	51%	16%	0	0
Trapianto	74%			
PEI	27%			

* La storia naturale dello stadio A è il trattamento curativo

www.averefegato.it