

**ECM "Universo Fegato"**

**16 gennaio 2018**

**Moderatori: Giuseppe Cerasari, Giuseppe Maria Ettore, Giovanni Gasbarrini**

---

**Seconda giornata: "Epatocarcinoma: dall'alcoolizzazione al trapianto"**

Moderatore: Giuseppe Maria Ettore

**Gestione dell'HCC nel pre-trapianto: ruolo della Diagnostica per Immagini**

**V. Schininà, M. Cristofaro, F. Di Stefano, N. Fusco, A. Petrone, E. Pianura, E. Busi Rizzi**

Nel management dell'HCC la Diagnostica per Immagini ha un ruolo cruciale per:

1. Individuare la comparsa di nodulo epatico
2. Caratterizzare il nodulo epatico
3. Quantificare le alterazioni epatiche
  - Dimensioni
  - Numero
  - Invasione vascolare
  - Metastasi
  - Ipertensione portale
4. Indirizzare il trattamento

Tutte le società scientifiche sono d'accordo nel monitorare le nuove lesioni nodulari epatiche come riportato nella tabella 1<sup>1</sup>. È pertanto fondamentale instaurare un programma di sorveglianza ecografico finalizzato alla diagnosi precoce, allo scopo cioè di identificare HCC con diametro < 2 cm, quando il rischio di invasione microvascolare e di lesioni satelliti è ancora molto basso.

Per questo scopo viene utilizzata l'ecografia che è l'indagine non invasiva di prima scelta ma operatore dipendente e vengono eseguiti controlli con tempi diversi in relazione alla patologia di base come di seguito riportato<sup>1, 2</sup>:

Ogni 3 mesi: dopo resezione o terapie ablative e noduli <1cm

Ogni 6 mesi: 1) cirrosi Child-Pugh A e B

2) cirrosi Child-Pugh C in attesa OLT

3) non cirrotici HBV con epatite attiva o familiarità HCC

4) non cirrotici con epatite cronica C e fibrosi F3

Ogni 12 mesi: tutte le altre epatopatie croniche.

Nell'identificazione delle lesioni epatiche l'ecografia però rispetto ad altre metodiche ha un ampio range di sensibilità che oscilla dal 21 % al 72%<sup>3</sup> e raggiunge la specificità dell'83-96% con la somministrazione del mezzo di contrasto (mdc) endovena (ev).

Un ruolo di sicura accuratezza diagnostica è affidato a tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) con mdc anche se nel 22% dei casi vi è discordanza tra le due metodiche<sup>4</sup>.

La RM con mdc ev rappresenta comunque l'indagine più affidabile e questo perché: non utilizza radiazioni ionizzanti, è più specifica della TC, è multiparametrica, non ha gli effetti allergici dovuti al mdc con Iodio della TC. Inoltre con l'uso del mdc epatospecifico consente di acquisire una fase in più rispetto alla TC, nella quale le lesioni neoplastiche appaiono ipointense.

Infatti le lesioni ipointense in fase epatospecifica soprattutto se > 1 cm, anche in assenza di comportamento post contrastografico dinamico tipico di HCC o di altre caratteristiche sospette, debbono essere considerate precancerose.

L'HCC si presenta spesso in fase venosa con una capsula/pseudocapsula che in RM si presenta ipointensa in T1 di base, ben evidente nelle fasi post contrastografiche venose per la persistente impregnazione. La capsula è composta da componenti fibrose e piccoli vasi che intrappolati nella fibrosi determinano il ring enhancement. La presenza di capsula peritumorale potrebbe essere una barriera per la diffusione del tumore<sup>5</sup>. Secondo alcuni autori la percentuale di recidiva di HCC entro 5 aa è del 70% in coloro che hanno subito una resezione chirurgica e del 25% in coloro che hanno avuto il trapianto epatico<sup>6,7</sup>.

Il maggior fattore di rischio per la precoce recidiva di HCC è la presenza di invasione microvascolare che non può essere individuata tramite biopsia e se ne ha certezza solo mediante il pezzo operatorio, da qui l'importanza dei segni radiologici. Individuare l'invasione microvascolare è importante per scegliere il trattamento terapeutico migliore, ottimizzare le risorse verso coloro che hanno basso rischio di recidiva ed è clinicamente rilevante nel caso di criteri estesi per il trapianto<sup>8</sup>.

Recentemente alcuni autori hanno sostenuto che la nuova terapia antivirale ad azione diretta potrebbe accelerare la comparsa di de novo HCC e le recidive in pazienti con cirrosi con un tempo medio di latenza dalla fine della terapia di circa 3 mesi, inoltre l'HCC sviluppato dopo terapia può presentare un pattern aggressivo con segni di microinvasione vascolare anche se di dimensioni <2 cm. Questi autori suggeriscono pertanto un monitoraggio ecografico dei pazienti con cirrosi HCV relata alla fine della terapia e durante il primo mese nel tentativo di identificare la lesione prima che compaiano i segni di micro invasione vascolare.

Varie sono in letteratura le ipotesi per le quali questa nuova ed efficace terapia accelererebbe la comparsa di HCC: tra queste l'alterata regolazione della risposta antitumorale dopo il decremento della carica virale, la perturbazione dell'immunosorveglianza e infine la riduzione dell'infiammazione dopo l'eliminazione del virus che potrebbe favorire la progressione del tumore<sup>9,10</sup>.

Per contro secondo altri autori tale tendenza non troverebbe riscontro con la somministrazione della terapia antivirale diretta la quale in realtà riducendo la mortalità

conseguente al progressivo declino della funzionalità epatica, espanderebbe il tempo di esposizione al rischio di HCC.

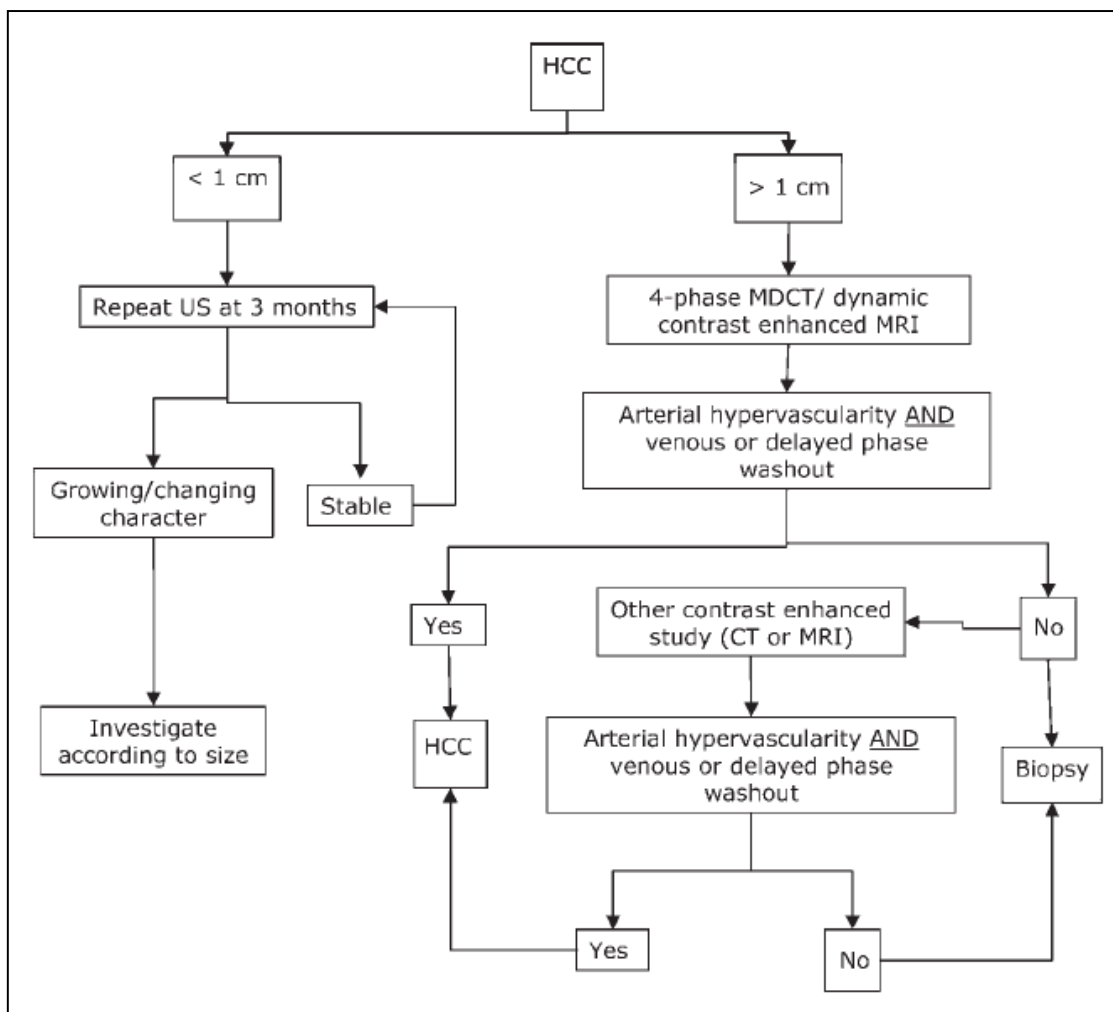
I segni di diagnostica per immagini più accreditati di invasione microvascolare sono legati alla presenza nell'HCC di margini non lisci, enhancement peritumorale, arteriole intratumorali e - assenza segno dell'alone. Questi segni sono accreditati di VPP 63 - 83 %,VPN 69 - 88 %, sensibilità 57,9 - 80,5 % e specificità 72 - 85,3 %, indipendentemente dalle dimensioni del tumore (<5 - >5 cm)<sup>5-12</sup>.

In conclusione la diagnostica per immagini svolge un ruolo cruciale nell'individuazione dell'HCC. La RM è la tecnica più sensibile nell'identificazione dell'HCC e la più specifica nella sua caratterizzazione e la presenza di nodulo ipointenso in fase epatospecifica può rappresentare il primo segno di eterotrasformazione ed è identificabile nel 90% dei casi di HCC.

La TC si conferma tecnica di elezione nella stadiazione dell'HCC.

Appare particolarmente importante individuare con accuratezza i segni di microinvasione vascolare per avviare il paziente al miglior trattamento terapeutico.

Tab.1: Monitoraggio delle lesioni nodulari epatiche



## BIBLIOGRAFIA

1. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
2. Schraml C, Kaufmann S, Rempp H, et al. Imaging of HCC-Current State of the Art. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5: 513-45.
3. Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, et al. Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI. *Am J Roentgenol* 2013; 201: 97-107.
4. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1301-14.
5. Zhao H, Hua Y, Lu Z, et al. Prognostic value and preoperative predictors of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma  $\leq 5$  cm without macrovascular invasion. *Oncotarget* 2017; 8: 61203-14.
6. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63: 844-55.
7. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
8. Huang C, Zhu XD, Ji Y, et al. Microvascular invasion has limited clinical values in hepatocellular carcinoma patients at Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stages 0 or B. *BMC Cancer* 2017; 17: 58.
9. Renzulli M, Buonfiglioli F, Conti F, et al. Imaging features of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma developed after direct-acting antiviral therapy in HCV-related cirrhosis. *Eur Radiol* 2018; 28: 506-13.
10. Wörns MA, Galle PR, Zeuzem S et al. Drug Treatment for Chronic Hepatitis C Infection and Cancer Risk. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 597-602.
11. Cucchetti A, D'Amico G, Trevisani F et al. Effect of direct-acting antivirals on future occurrence of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2017; pii: S1590-8658(17)31255-0.
12. Zheng J, Chakraborty J, Chapman WC et al. Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using Quantitative Image Analysis. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 778-88.

Vincenzo Schininà, Massimo Cristofaro, Federica Di Stefano, Nicoletta Fusco, Ada Petrone, Elisa Pianura, Elisa Busi Rizzi

Diagnostica per Immagini, Istituto Nazionale delle Malattie Infettive IRCCS L. Spallanzani, Roma

Per la corrispondenza: [vincenzo.schinina@inmi.it](mailto:vincenzo.schinina@inmi.it)