

HCC: WORK-UP E ALGORITMO DIAGNOSTICO

di Anna Sessa

Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli "Federico II", Italia.

Il tumore del fegato è il quinto tumore per frequenza (7% di tutti i tumori) e la seconda causa di morte cancro-relata nel mondo. L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta il 90% dei tumori che colpiscono il fegato, raggiungendo un picco a 70 anni di età

L'incidenza dell'HCC sta aumentando in tutto il mondo: tra il 1990 e il 2015 i nuovi casi di HCC diagnosticati sono cresciuti del 75%. Alla luce di quanto detto possiamo comprendere come l'identificazione e la sorveglianza delle popolazioni a rischio di HCC rappresentino una questione di grande importanza in tutto il mondo.

La sorveglianza viene effettuata attraverso l'esecuzione dell'ecografia addome, praticata ad intervalli di 6 mesi. Attualmente, tuttavia, non esistono biomarkers validi ed efficaci, in termini di costo-beneficio, per il riconoscimento dell'early HCC.

Chi sono i pazienti adulti da sottoporre a sorveglianza?

- Pazienti cirrotici con Child Pugh A e B.
- Pazienti cirrotici con Child Pugh C in lista per trapianto.
- Pazienti non-cirrotici con infezione da HBV a rischio intermedio o alto di HCC* (in accordo con la classe PAGE-B*, rispettivamente 10–17 and ≥ 18 score points)
- Pazienti non cirrotici con fibrosi F3, a prescindere dall'eziologia.

Il ruolo della sorveglianza dei pazienti con NAFLD senza cirrosi è ancora poco chiaro.

Identificata una lesione epatica sia in corso di screening/sorveglianza, che occasionalmente è necessario caratterizzarla per ottenere una diagnosi certa, così da poter attuare la terapia più adeguata e definire la prognosi del paziente. Per l'iter diagnostico dell'epatocarcinoma le linee guida più recenti (vedi figura) prevedono una distinzione iniziale in base al diametro della lesione focale epatica identificata:

A) per un nodulo ≤ 1 cm si consiglia una sorveglianza ecografica ogni 4 mesi per un anno:

- in assenza di variazioni dopo un anno si può tornare ai controlli semestrali standard;
- in caso di incremento dimensionale e/o modificazioni delle caratteristiche della lesione, è necessario un approfondimento diagnostico con esame di secondo livello (TC multifasica o RM multifasica o RM con acido gadoxetico).

*Il PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score utilizza come criteri l'età (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8, ≥ 70 = 10), il genere (M = 6, F = 0) e la conta piastrinica ($\geq 200,000/\text{mcl}$ = 0, 100,000–199,999/ mcl = 1) per stratificare i pazienti caucasici in base al rischio di sviluppare epatocarcinoma. Se lo score totale è ≤ 9 il paziente è considerato a basso rischio di sviluppare l'HCC (circa lo 0% a 5 anni); uno score compreso tra 10 e 17 identifica pazienti a rischio intermedio (incidenza del 3% di HCC a 5 anni), mentre se ≥ 18 pazienti ad alto rischio (17% HCC a 5 anni).

***. La diagnosi non invasiva dell'HCC si basa sulla identificazione di un pattern vascolare tipico alle tecniche di immagine, valutato nelle varie fasi contrastografiche, che si susseguono dopo la somministrazione di mezzi di contrasto (mdc) per via endovenosa: una fase arteriosa, più precoce, risultante dalla componente vascolare arteriosa, rispetto al parenchima epatico circostante; una fase portale-venosa dovuta all'apporto ematico portale; una fase tardiva caratterizzata dalla dismissione del mdc dal compartimento vascolare. Queste due successive fasi contrastografiche consentono di visualizzare il "washout", cioè la progressiva dismissione del mdc da parte del nodulo, che per deplezione dei vasi portali appare ipodenso/ipointenso rispetto al parenchima epatico circostante arricchito dal mdc

A) per un nodulo > 1 cm, in presenza di cirrosi di qualunque eziologia o e nei non cirrotici con infezione cronica da HBV ad rischio intermedio e alto (PAGE B score per i caucasici, rispettivamente di 10-17 e >17) , è necessario eseguire un esame di secondo livello (TC multifasica o RM multifasica o RM con acido gadoxetico), che permetta di identificare il pattern contrastografico tipico dell'HCC:**

- se viene evidenziato il tipico pattern vascolare si conferma la diagnosi di HCC
- se l'esame scelto non è dirimente bisogna passare a quello complementare (TC o RM)
- se gli strumentali effettuati (TC o RM) non sono dirimenti, sarà necessario effettuare biopsia per valutazione istologica.

La biopsia nei pazienti cirrotici dovrebbe essere realizzata nei casi in cui le tecniche di imaging risultino inconcludenti, laddove tecnicamente possibile, soprattutto per le lesioni con diametro inferiore a 2 cm. Nei pazienti non cirrotici, al contrario, le sole metodiche radiologiche non sono sufficienti e deve essere realizzata una valutazione istologica tramite biopsia. La ripetizione della biopsia è raccomandata se l'istologia è inconclusiva o discordante, o in caso di crescita o modifiche nel pattern durante il follow-up.

La diagnosi istologica di HCC è molto più difficile per le lesioni con diametri inferiori a 2 cm poiché queste lesioni rappresentano spesso tumori ben differenziati. Poiché i criteri di malignità isto-citologici (atipia e invasione vascolare ed interstiziale) per l'HCC possono non essere presenti nel campione bioptico, le diagnosi di early HCC ed epatocarcinoma ben differenziato dovrebbero essere supplementate dall'analisi immunohistochimica per i markers di trasformazione maligna degli epatociti, come la combinazione di HSP70, glipicano 3 (GPC3) e glutamina sintetasi (sensibilità e specificità per HCC ben differenziato del 72% e 100%, rispettivamente).

Il rischio di sanguinamento e di seeding durante la procedura bioptica sono molto bassi e, se si realizzano, facilmente arginabili per cui non rappresentano quasi mai una controindicazione alla procedura. Il rischio di sanguinamento riportato, infatti, durante la biopsia epatica è del 3-4 %, con un rischio di sanguinamento severo necessitante di trasfusioni solo nello 0.5% dei casi.

La RM è preferibile, per la sua maggiore accuratezza, per noduli epatici < 2 cm in quanto le piccole dimensioni rendono la diagnosi difficoltosa. L'acido gadoxetico è un mezzo di contrasto (mdc) epatospecifico escreto per il 50% a livello epatico, nei dotti biliari, e per il 50 % a livello renale. Il suo utilizzo è da considerarsi utile soprattutto per noduli con comportamento contrastografico non tipico perché fornisce un dato aggiuntivo: il segnale ipointenso in fase epatobiliare (presente nell'80-90% dei casi di HCC) è determinato dalla mancanza di epatociti in grado di metabolizzare il mdc e dunque con un deficit funzionale. Al contrario, la TC può essere preferita quando la disponibilità della RM può ritardare la diagnosi o la stadiazione o i risultati della RM possono essere inficiati da limitazioni tecniche.

La CEUS non è una tecnica "panoramica" in quanto la fase arteriosa dopo somministrazione di mdc è troppo breve per esplorare tutto il parenchima epatico. L'ecografia con mdc prevede, infatti, un pattern vascolare differente rispetto a quello analizzato finora: una rapida fase arteriosa con un wash-out lento (>60s) e di scarsa intensità. Questa metodica non è raccomandata come tecnica di prima linea, ma può essere utilizzata quando TC e RM sono controindicate o non sono conclusive.

Bibliografia

-EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236

-Vogel A. et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv238–iv255

-AISF Guidelines e Position paper. Raccomandazioni multisocietarie italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIM, SIC, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. Pubblicato online il 22 Dicembre 2016.

-American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2017. Accessed Nov 27 2017, from https://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/LIRADS/2017/LIRADS_2017_Core.pdf?la=en n.d

