

## Sorveglianza nei pazienti con epatopatia cronica

**Biagio Giordano**

Medico di medicina generale, Brindisi  
Responsabile Nazionale Dipartimento  
di Gastroenterologia AIMEF

*L'aumentata incidenza dell'epatocarcinoma da una parte e la disponibilità di nuove risorse per il suo trattamento dall'altra legittimano l'adozione nel setting delle cure primarie di un programma di sorveglianza delle epatopatie croniche a evoluzione cirrotica, che rappresentano il principale fattore di rischio neoplastico per il fegato*

**I**l carcinoma epatocellulare (HCC) costituisce nel mondo la sesta neoplasia per frequenza, con un'incidenza nel 2002 di 626.000 nuovi casi<sup>1</sup>.

In Europa e negli Stati Uniti l'HCC rappresenta la principale causa di morte nei pazienti con cirrosi<sup>2</sup>. La neoplasia si sviluppa, infatti, nell'80% dei casi su di un fegato cirrotico, cosicché tale condizione pre-neoplastica ne rappresenta il più importante fattore predisponente.

I principali fattori di rischio sono costituiti dalle infezioni croniche da virus epatotropi. Il virus dell'epatite B (HBV) prevale in Asia e Africa, mentre il virus dell'epatite C (HCV) in Giappone e nei Paesi occidentali, dove il "burden of disease", ossia il peso, l'impatto sociale prodotto dall'infezione cronica da virus C è atteso in crescita, nonostante il numero di nuovi casi d'infezione continui a ridursi (passando negli Stati Uniti dai 240.000/anno degli anni Ottanta ai 26.000/anno del 2004).

Questo fenomeno è giustificato dalla lenta progressione in senso cirrotico e quindi neoplastico dell'epatopatia HCV-correlata che, nel 20% dei casi, si compie in un periodo piuttosto lungo, compreso tra 20 e 50 anni.

Poiché in circa il 10-20% dei casi l'infezione cronica da virus dell'epatite C evolve in cirrosi e il rischio di degenerazione neoplastica in questa condizione è stimato essere pari all'1-5% a seconda degli studi<sup>3</sup>, si può ritenere che approssimativamente il 2% di tutti i soggetti infetti (170 milioni nel mondo, 9

milioni dei quali in Europa) sia a rischio per epatocarcinoma indotto da HCV<sup>4,5</sup>.

L'HCC compare dunque con una frequenza rilevante in una ben definita popolazione di soggetti a rischio ed è gravato da una significativa mortalità quando diagnosticato dopo l'esordio dei sintomi (0-10% di sopravvivenza a 5 anni). La neoplasia può invece essere curata con successo quando diagnosticata in fase precoce, con una sopravvivenza a cinque anni in oltre il 50% dei pazienti trattati con la resezione o con il trapianto<sup>6</sup>.

Sono pertanto soddisfatti i più importanti criteri che - garantendone la sostenibilità in termini di rapporto costo-beneficio - giustificano un programma di sorveglianza finalizzato a ridurre la mortalità per la neoplasia<sup>7</sup>.

### Definizione di sorveglianza

Consiste nel monitorare - ossia nel controllare - con regolarità un soggetto, per una patologia o un problema, sottoponendolo periodicamente a un test di screening, termine quest'ultimo che indica la semplice somministrazione di un esame diagnostico a un soggetto a rischio.

La sorveglianza è invece un processo più complesso che, sottoposto a controlli della qualità, comporta e presuppone la standardizzazione degli esami di screening (quali e con quali frequenze), dei criteri per identificare i pazienti a rischio e infine dell'algoritmo diagnostico cui sottoporre i pazienti in caso di positività dello screening.

### Target della sorveglianza

La scelta di inserire nel programma di sorveglianza un paziente dovrà essere sostenuta dal suo livello di rischio per HCC (tabella 1).

D'altra parte, poiché scopo della sorveglianza è quello di individuare la neoplasia in uno stadio suscettibile di terapia, i pazienti candidati ideali saranno i cirrotici in condizioni generali di compenso tali da essere in grado di sostenere il trattamento della lesione eventualmente individuata (percutaneo o chirurgico). Così la popolazione target ideale sarà costituita da pazienti in classe A di Child-Pugh, senza altre condizioni gravi associate (tabella 2).

Anche i pazienti in classe C, se suscettibili o già candidati al trapianto

**Tabella 1**

#### Soggetti a rischio aumentato per epatocarcinoma (HCC)

##### ► Gruppi di pazienti per i quali è raccomandata la sorveglianza

- Storia familiare per HCC
- Cirrosi da HBV
- Cirrosi da HCV
- Cirrosi alcolica
- Emocromatosi
- Cirrosi biliare primitiva

##### ► Gruppi di pazienti per i quali non è raccomandata la sorveglianza

- Deficit di alfa1-antitripsina
- Steatoepatite non alcolica (NASH)
- Epatite autoimmune

epatico, potranno essere inseriti nel programma di sorveglianza. Si discute invece sull'opportunità di sottoporre a sorveglianza i pazienti in classe funzionale B secondo Child-Pugh, i quali, a causa della loro scarsa riserva funzionale epatica, potrebbero non tollerare la terapia della neoplasia.

### Strumenti della sorveglianza

Le indagini per lo screening possono essere classificate in sierologiche e radiologiche.

Il test sierologico più studiato è rappresentato dal dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP). A valori di cut-off di 20 ng/ml il test ha una specificità del 76-90%, ma una sensibilità che è soltanto del 39-64%, con un valore predittivo positivo del 9-32%<sup>8</sup>, nel caso in cui si assuma come pari al 5% la prevalenza dell'HCC nella popolazione a rischio sottoposta a sorveglianza.

Il dosaggio dell'alfa-fetoproteina risulta pertanto inadeguato come test di screening, mentre ha un importante ruolo diagnostico, specie nei cirrotici con massa intraepatica, nei quali valori di AFP superiori a 200 ng/ml assumono un valore predittivo positivo per HCC estremamente elevato. Valori persistentemente elevati di AFP rappresentano inoltre un importante indicatore di rischio per epatocarcinoma<sup>9</sup>.

L'AFP può quindi essere utilizzata per definire i pazienti a rischio, ma non dovrebbe essere impiegata da sola nella sorveglianza, salvo che l'ultrasonografia (US) risulti non disponibile. La scelta poi di utilizzare in associazione le due metodiche (AFP + US), da una parte certamente produce un aumento nella rilevazione di lesioni sospette, ma dall'altra inevitabilmente comporta un incremento dei falsi positivi. Infatti, se i falsi positivi prodotti dalla sorveglianza con AFP da sola sono del 5% e quelli della sorveglianza con US da sola sono del 2.9%, la percentuale sale a 7.5 quando i due esami sono usati in associazione<sup>10</sup>. Una strategia di combinazione comporta inoltre un inevitabile incremento dei costi.

**Tabella 2**

**Classificazione di Child-Pugh**

	Punteggio		
	1	2	3
➤ Encefalopatia epatica (grado)	No	1-2	3-4
➤ Ascite	Assente	Lieve	Moderata-grave
➤ Bilirubina totale (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
➤ Albumina sierica (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
➤ Tempo di protrombina (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3

**Classe A = 5-6; Classe B = 7-9; Classe C = 10-15**

Altri marcatori tumorali, quali la AFP-L3 - una isoforma della AFP - e la PIVKA II (Prothrombin Induced by Vitamin K Absence II) detta anche "des gamma carboxy prothrombin", già approvati dalla FDA, non sono ancora raccomandati per un uso routinario nella sorveglianza, anche se sembrano destinati a sostenere un ruolo chiave soprattutto nei soggetti già trattati con resezione o ablazione e a rischio di recidiva<sup>11</sup>.

L'ultrasonografia (US) rappresenta attualmente il gold standard nella sorveglianza dei soggetti a rischio per epatocarcinoma. La diagnostica ecografica ha infatti una sensibilità del 65-80% e una specificità superiore al 93%. Premesso che ogni nodulo epatico che aumenta di volume dovrebbe essere ritenuto un reperto anomalo, il dato strumentale sospetto e meritevole di un approfondimento diagnostico sarà rappresentato dal reperto ultrasonografico di un nodulo del diametro superiore a un centimetro, vista la natura rigenerativa, in corso di cirrosi, della maggior parte dei noduli di dimensioni inferiori.

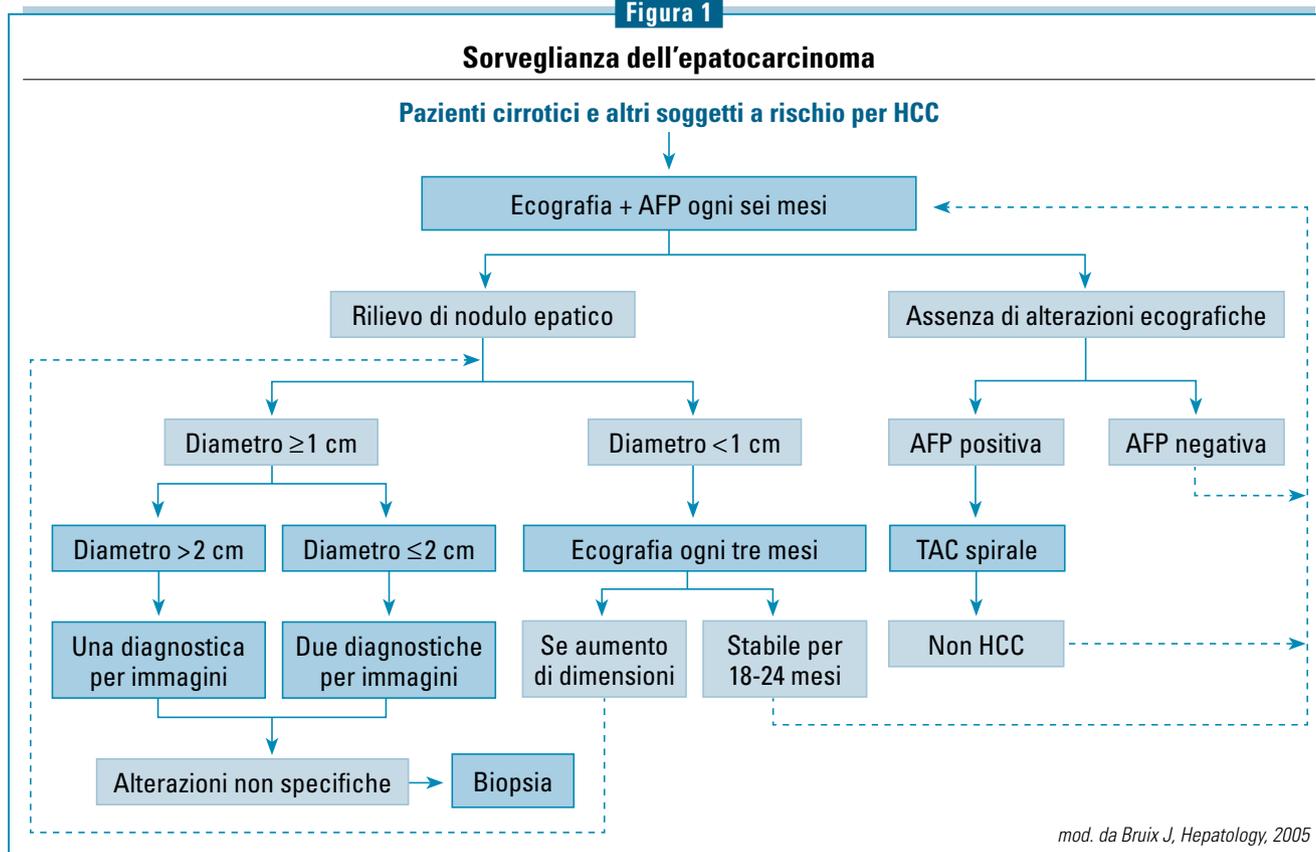
La criticità dell'ecografia è rappresentata dalla necessità di essere utilizzata da operatori esperti, addestrati allo scopo di acquisire le competenze necessarie per sfruttare al massimo le potenzialità delle moderne diagnostiche ultrasonografiche.

La tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) non hanno un ruolo

di primo piano nella sorveglianza dei tumori del fegato. In quanto metodiche per immagini sviluppate per la diagnosi e la stadiazione, le loro prestazioni nell'ambito dei programmi di sorveglianza non sono state sufficientemente valutate. Per quanto riguarda in particolare la TAC, essa comporterebbe per il paziente un rischio radiologico, per ogni esame condotto periodicamente nel corso della sorveglianza, pari a quello di 130 radiografie standard del torace. Da questo punto di vista la RMN è senza dubbio più sicura, quantunque esista una potenziale tossicità renale da esposizione al gadolinio. TAC e RMN trovano invece indicazione nell'approfondimento diagnostico non soltanto in caso di reperto ultrasonografico di nodulo epatico sospetto (diametro superiore a un centimetro), ma anche in presenza di un quadro ecografico negativo, quando questo sia accompagnato da un significativo aumento dei valori di AFP (figura 1).

Nemmeno la biopsia epatica ha un ruolo specifico nella sorveglianza, ma conserva un'importante valenza diagnostica sia nello studio di masse epatiche in pazienti senza cirrosi o comunque senza un aumento dei marcatori biologici, sia nella valutazione di noduli epatici del diametro superiore a un centimetro e risultati di dubbia natura allo studio per immagini. Il rischio di disseminazione della neoplasia durante il prelievo bioptico varia dallo 0% al 12%<sup>12</sup>.

Figura 1



### ■ Frequenza della sorveglianza

I dati disponibili sulla velocità di crescita della neoplasia suggeriscono che il tempo necessario perché si passi da una lesione non riconoscibile a una del diametro di 2 cm, varia da 4 a 12 mesi<sup>13</sup>. Se quindi l'obiettivo è individuare lesioni precoci - di diametro inferiore a 3 cm (*early stage*) - un idoneo intervallo per la sorveglianza sarà rappresentato da un periodo di 6 mesi, che corrisponde poi al tempo mediano di raddoppio del tumore. In effetti, la sorveglianza semestrale è quella più frequentemente raccomandata da linee guida e documenti di consenso, anche se uno studio retrospettivo ha documentato come la sopravvivenza in pazienti sorvegliati a intervalli di 6 o 12 mesi sia fondamentalmente la stessa<sup>14</sup>.

D'altra parte, un recente studio randomizzato controllato, condotto su 1.200 pazienti cirrotici allo scopo di confrontare due diverse frequenze di sorveglianza (3 vs 6 mesi), ha dimostrato che uno screening ultraso-

nografico condotto ogni 3 mesi non migliora la prognosi delle lesioni neoplastiche rilevate<sup>15</sup>. Nemmeno pazienti a rischio particolarmente

elevato richiedono una sorveglianza più stretta, poiché un rischio maggiore non si associa a una più veloce crescita neoplastica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-14.
3. Lok AS, Seef LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138-44.
4. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 suppl 1): 35-46.
5. World Health Organization. Hepatitis C. [www.who.int](http://www.who.int)
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
8. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34: 603-5.
9. Zhang JY, Wang X, Han SG, Zhuang H. A case-control study of risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 947-51.
10. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108-10.
11. Block TM, Marrero J, Gish RG et al. The degree of readiness of selected biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma: notes from a recent workshop. *Cancer Biomark* 2008; 4: 19-33.
12. Stigliano R, Burroughs AK. Should we biopsy each liver mass suspicious for HCC before liver transplantation? - no, please don't. *J Hepatol* 2005; 43: 563-8.
13. 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: 132-7.
14. Trevisani F, De NS, Rapaccini G et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 734-44.
15. Trinchet J, Beaugrand M from GRETCH. A randomized trial comparing 3-month vs. 6-month screening for HCC by ultrasonography in cirrhosis. *Book of Abstract International Liver Cancer Association (ILCA), 2007.*