

SCREENING EPATOCARCINOMA (HCC)

Marcello Romano

Direttore Unità Operativa Complessa di Geriatria
Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
e di Alta Specializzazione – Catania (Italy)

Definizioni

- **Screening**
 - esecuzione di test diagnostici in pz a rischio di specifica malattia, pur in assenza di sospetto clinico della malattia
- **Sorveglianza**
 - periodica esecuzione di tests di screening

Requisiti minimi di uno screening

- **Popolazione target**
 - Soggetti ad alto rischio per la malattia

Cirrosi epatica
HCV+
HBV+
- **Malattia**
 - Disponibilità di terapie efficaci
 - Evidenza che la diagnosi precoce induca riduzione della mortalità specifica o comunque un significativo aumento della sopravvivenza

HCC ≤ 3 cm
- **Test**
 - Sensibile, specifico, esente da complicazioni, ben accetto dalla popolazione target

US + aFP
- **Intervallo dello screening**

6 mesi

Screening HCC: obiettivo



Screening HCC nei cirrotici

- 80-90 % in Pz cirrotici
- Incidenza annuale nei Pz cirrotici: 1-6%
- Terapia “small Hcc”
 - PEI (Percutaneous Ethanol Injection)
 - PRA (Percutaneous Radiofrequency Ablation)
 - TACE (Transcatheter intra-Arterial Chemo-Embolisation)
 - RC (Resezione chirurgica)
 - OLT (Orthotopic Liver Transplantation)

HCC

- **Trapianto** → cura definitiva
- **Trattamenti locali** → palliativi
- **HCC**
 - malattia multifocale
 - su fegato permanentemente a rischio (cirrosi)

Criteri diagnostici per Hcc

EASL 2000

• Criteri cito-istologici

• Criteri non invasivi → pz cirrotici

A. Criteri di imaging :
2 coincidenti tecniche
(US, TC, RM, Angiografia)

B. Criteri di combinazione :
1 tecnica di imaging +
AFP > 400 ng/ml

**Lesione focale > 2 cm
con iper-vascularità
arteriosa**

Bruix et al.
J Hepatol 2001

Clinical Management of HCC - EASL Conference - Barcelona 2000



Ecografia (Eco-color-Doppler)

Sensibilità US per Noduli epatici

- 35-84%
- Influenzata da:
 - Esperienza dell'Operatore
 - Tipo di apparecchiatura ecografica
 - Sonde multi-frequenza a larga banda
 - Eco-Power-Doppler
 - Armonica tissutale
 - Mezzi di contrasto di II generazione

Barletta E; Rec Prog Med 6, 2005

Sensibilità US per HCC US vs istologia post-epatectomia totale

Autori	N° pazienti	N°lesioni	Sensibilità
Dodd e al 1992	200	80	36/80 (45%)
Shapiro e al 1996	21	40	21/40 (51%)
Kim e al 2001	52	18	6/18 (33%)
Rode e al 2001	43	13	6/13 (46%)
Bennet e al 2002	200	39	8/39 (20%)
Liu e al 2003	118	51	14/51 (27%)
Teefey e al 2003	25	18	13/18 (72%)
Totale	659	259	104/259 (40%)

HCC → multicentricità

Sensibilità US per HCC US vs US intraoperatoria

~ 30% noduli aggiuntivi
durante chirurgia con US intraoperatoria

Eguchi A e Al: Am J Gastroenterol 1994
Kokudo N e Al: Surgery 1996
Shuto T e Al: World J Surg 2000



HCC → multicentricità

HCC: Semeiotica ecografica

Ipoecogeno → Isoecogeno → Iperecogeno

Omogeneo → Ø Nodulo → Disomogeneo

Segni associati

- Alone ipoecogeno
- Rinforzo distale
- Ombre laterali
- Invasione venosa
- Mts linfonodi LED
- Mts a distanza

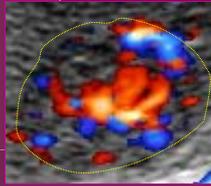
Noduli simil-angiomasiosi
(iperecogeni) in cirrosi

50%

Epato-carcinoma

HCC Semeiotica eco-color-Doppler

- Aspetto ipervascolare
- Distribuzione più tipica del colore "a canestro"
- Segnali arteriosi ad alta velocità sistolica
- Alto IR

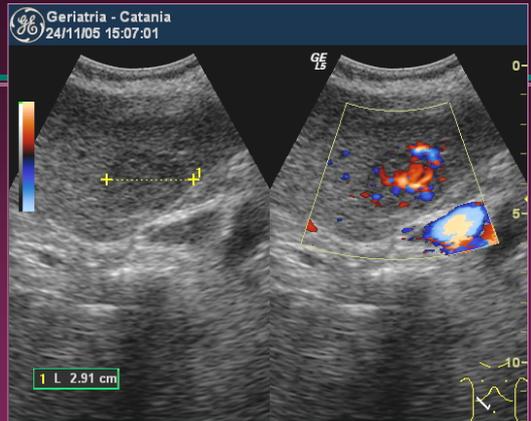
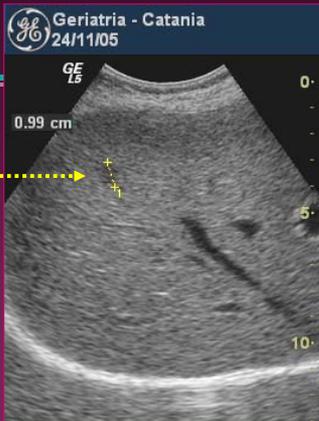


Geriatría - Catania romanoc@fiscali.it www.medinterna.net

Piccolo HCC (< 3 cm)



Geriatría - Catania romanoc@fiscali.it www.medinterna.net



Sorveglianza HCC in cirrosi

Obiettivo:
Diagnosi in uno stadio in cui il trattamento terapeutico può risultare efficace (HCC < 3 cm)

Child-Pugh A

Child-Pugh B

Child-Pugh C

Resezione chirurgica
Terapie ablativе percutanee

Trapianto

Geriatría - Catania romanoc@fiscali.it www.medinterna.net

Sorveglianza EC in cirrosi

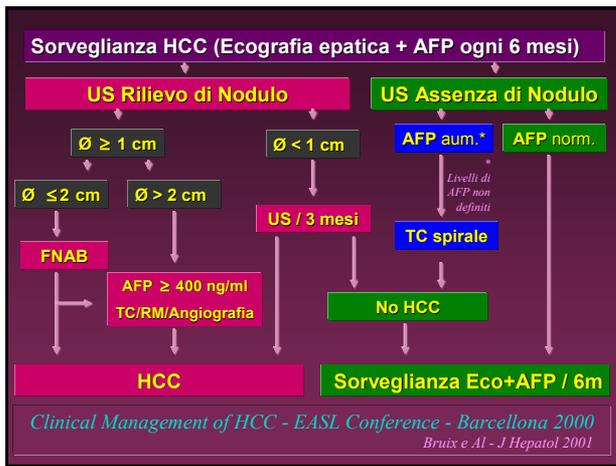
Obiettivo:
Diagnosi precoce (EC < 3 cm)

Tempo di accrescimento da
0 a 2 cm → 4-12 mesi

Tempo di raddoppiamento
1-12 mesi

**Intervallo di sorveglianza
6 MESI**

EASL Conference - Barcelona 2000



Alfa-fetoproteina (aFP)

- Pz HCV+ :
 - Cut-off di 20 ng/ml di AFP
 - Sensibilità 41% - 65%
 - specificità 80% - 94%

Revisione sistematica: Gupta et al. - Ann Intern Med 2003

AFP screening HCC

Studio	Cut-off (ng/ml)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore pred+ (%)	Valore pred- (%)
Sherman	20	64,3	91,4		
	20	60,0	89,4	97,7*	25,1*
	200	22,4	99,4		
Trevisani	400	17,1	99,4		
	20	58	91	91,0**	58,0**
	50	47	96	89,0	75,0
Gambarin	20	63	80		
Nguyen	20	65	87		
Peng	20	55	88		
Cedrone	20	41	94		
Tong	20				

* Prevalenza per HCC 5%
**Prevalenza per HCC del 18%

Barletta E e Al: Rec Prog Med 6, 2005

AFP screening HCC

- AFP da sola poco affidabile
Sherman M: J Hepatol 4, 2001
- AFP+Ecografia vs Ecografia:
↑ sensibilità dello screening (+10%)
Kang JY e Al: J Gastroenterol Hepatol 7, 1992

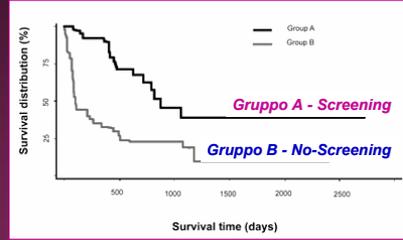


HCC sopravvivenza

- Sopravvivenza in pz non trattati → 7 mesi dalla diagnosi
Lovett J e Al: Hepatology 29:62, 1999
- Correlazione con grado epatopatia sottostante e con stadio HCC alla diagnosi
Qin L e Al: World J Gastroenterol 8:193, 2002
- Diffusa opinione che diagnosi e terapia HCC pre-clinico migliorerebbero sopravvivenza → Screening pz a rischio
Chatalani N e Al: Am J Gastroenterol 94:2224, 1999
- Controversie sull'utilità dello screening nei pz a rischio (impatto incerto sulla sopravvivenza):
 - Risultati promettenti in Asia
Yuen M e Al: Hepatology 31:330, 2000
Oka H e Al: Hepatology 12:680, 1990
 - Risultati meno promettenti in Occidente industrializzato
McMahon B e Al: Hepatology 32:842, 2000
Bolondi L e Al: Gut 48:251, 2001
Izzo B e Al: Ann Surg 227:513, 1998
Larcos G e Al: AJR 171:433, 1998

Studio retrospettivo australiano: 96 pz con Hcc+Cirrosi

- Gruppo A - 41 pz diagnosi Hcc in corso di screening
- Gruppo B - 55 pz diagnosi Hcc per sintomi

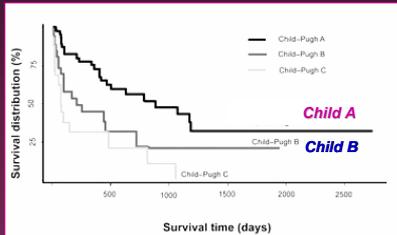


Sopravvivenza dopo diagnosi di HCC: Gruppo A (Screening); Gruppo B (non-Screening) (P < 0.0005)

Kemp W e Al: J Gastroenterol Hepatol. 20: 873, 2005

Studio retrospettivo australiano: 96 pz con Hcc+Cirrosi

- Gruppo A - 41 pz diagnosi Hcc in corso di screening
- Gruppo B - 55 pz diagnosi Hcc per sintomi



Sopravvivenza dopo diagnosi di HCC in rapporto alla Classe Child-Pugh

Kemp W e Al: J Gastroenterol Hepatol. 20: 873, 2005

Studio retrospettivo australiano: 96 pz con Hcc+Cirrosi

- Gruppo A - 41 pz diagnosi Hcc in corso di screening
- Gruppo B - 55 pz diagnosi Hcc per sintomi

	Group A	Group B	p
Tumor size (Mn ± SE) (cm)	3.2 ± 1.5	6.0 ± 1.9	<0.0001
Unilobar (%)	78.5	47.8	<0.01
Unifocal (%)	56.8	45.7	0.09
Portal vein invasion (%)	5.4	36.7	< 0.005
Extrahepatic spread (%)	5.4	19.2	0.06
Tumor stage classification			< 0.001
Early (stage I/II)	61.1%	21.7%	
Late (stage III/IV)	38.9%	78.3%	

Caratteristiche del tumore nel Gruppo A (screening) vs Gruppo B (non-Screening) di pz con Hcc-cirrosi

Kemp W e Al: J Gastroenterol Hepatol. 20: 873, 2005

Caratteristiche HCC e Sorveglianza

	Surveillance (n=61)	Non-surveillance (n=104)	p
Sex (M/F)	43/18	70/34	
Age	61.8	63.8	
Solitary (at US)	49 (80%)	55 (53%)	0.001
Diffuse/Infiltrative	6 (10%)	30 (29%)	0.01
Eligibility for therapy	42 (69%)	61 (59%)	
Treatment:			
TACE	17 (41%)	36 (56%)	0.05
PEI	10 (24%)	14 (23%)	
Resection	4 (9%)	5 (8%)	
OLT	11 (26%)	8 (13%)	0.02
Median survival	30	15	0.02

Bolondi et al: GUT 2001

Sorveglianza HCC

- È divenuta di ampia applicazione, nonostante l'assenza, ancora oggi, dell'evidenza di benefici.

Bruix J, Sherman M – Hepatology 42, 2005

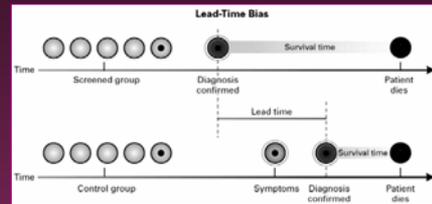
Letteratura → studi retrospettivi

Limiti degli studi di screening

- Lead-Time Bias
- Length-Time Bias
- Overdiagnosis Bias

Ceriatra - Catania romanoc@fiscali.it www.medinterna.net

Lead-Time Bias Effetto da anticipazione della diagnosi

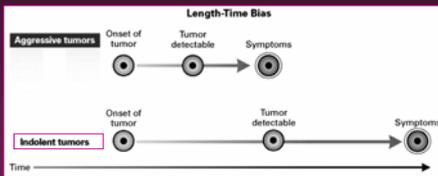


modificata da Patz EF et al NEJM 2000 343: 1627

Nel gruppo screening vs gruppo controllo :

- **Diagnosi anticipata**
- **Apparente aumento sopravvivenza (sebbene il tempo dell'exitus sia uguale)**

Length-Time Bias Probabilità di diagnosticare un tumore in relazione al suo indice di accrescimento

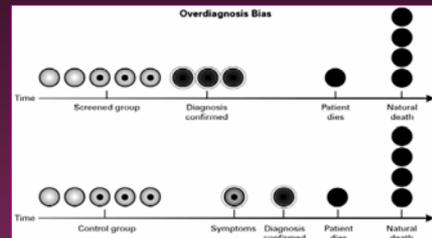


modificata da Patz EF et al NEJM 2000 343: 1627

I tumori meno aggressivi hanno :

- **Un lungo periodo di screening** (tempo tra possibile diagnosi pre-clinica e sintomi)
- **Maggior probabilità di diagnosi pre-clinica**
- **Apparente aumento della sopravvivenza**

Overdiagnosis Bias Forma estrema di length-time bias per tumori molto indolenti



Patz EF et al NEJM 2000 343: 1627

Nel gruppo screening vs gruppo controllo:

- **Apparente aumento numero dei casi di tumore (3 vs 1)**
- **Apparente aumento della sopravvivenza (mortalità 1/3 vs 1/1 clinicamente diagnosticato)**

Screening HCC

Influenze sulla mortalità globale

- Cirrosi
- Infezione virale (+HCV)
- Patologia alcol-correlata
- Altre patologie età-correlate

Età media Pz HCC > 60 anni
25% HCC → Pz >70 aa

Barletta E. Rec Prog Med 6, 2005

Randomized Controlled Trials

- RCT essenziali per determinare i benefici della sorveglianza
- End point primario → riduzione mortalità specifica per HCC o, almeno, significativo aumento sopravvivenza
- End point secondari
 - stage migration (diagnosi precoce)
 - mortalità a 5 aa

END-POINT INAPPROPRIATI:
"non correlabili a riduzione della mortalità specifica per malattia"

Welch HG et al - JAMA 283, 2000

Conclusione

- La sorveglianza consente la diagnosi di un numero maggiore di Hcc, in fase precoce suscettibile di trattamento ...

MA

- ...non abbiamo evidenze che lo screening riduca la mortalità Hcc-correlata e/o da altre cause

Ceriatra - Catania romanoci@fiscali.it www.medinterna.net



No all'abrogazione...

- Per la *probabile* utilità nei Pz a rischio
 - HCC sintomatici: sopravvivenza a 5 aa 0-10%
 - HCC "screenati": sopravvivenza a 5 aa ~50% (trapianto o resezione chirurgica)
- Per l'assenza di controindicazioni e veri rischi iatrogeni (ansia, suicidi,...)
- Per l'assenza di evidenze "negative" in Letteratura, ossia...

...**per mancanza di evidenze di INUTILITA'**

Sherman M: Semin Liver Dis 25:143, 2005



Grazie

... e arrivederci su

www.medinterna.net