



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**ANALISI DEL VALORE PROGNOSTICO DI QUATTRO
DIFFERENTI PUNTEGGI DI FUNZIONALITÀ EPATICA E DEL
BURDEN TUMORALE IN MALATI CON EPATOCARCINOMA
AVANZATO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO**

Relatore:

Prof. Mario PIRISI

Candidato:

Francesco ROVETTA

Matricola 20019577

Anno Accademico 2022/2023

Abbreviazioni

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alfa-fetoproteina
ALBI	Albumina-bilirubina
ALD	epatopatia alcolica
AUC	area sotto la curva
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CTP	Child-Pugh-Turcotte
EASL	European Association for the Study of Liver
HBV	virus dell'epatite B
HCC	epatocarcinoma
HCV	virus dell'epatite C
INR	International Normalized Ratio
LT	trapianto di fegato
MASLD	malattia epatica associata a disfunzione metabolica
NASH	steatoepatite non alcolica
PS	Performance Status
RM	risonanza magnetica
RFA	ablazione con radiofrequenze
ROC	Receiver Operator Characteristic
TACE	chemioembolizzazione transarteriosa
TARE	radioembolizzazione transarteriosa
TC	tomografia computerizzata
US	ecografia
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Indice

Abbreviazioni	2
1. Introduzione.....	5
1.1 Fattori di rischio e patogenesi della malattia	5
1.2 Screening e diagnosi di epatocarcinoma	7
1.2.1 Sospetto clinico e parametri laboratoristici.....	8
1.2.2 Diagnosi strumentale.....	8
1.3 Fattori prognostici e stadiazione dell'HCC.....	9
1.3.1 Stadiazione	9
1.3.2 Classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)	10
1.4 Management e opzioni terapeutiche	12
1.5 Indici di funzionalità epatica.....	14
1.5.1 Punteggio di Child-Pugh-Turcotte	14
1.5.2 ALBI score	15
1.5.3 Model for End-Stage Liver Disease (MELD).....	16
1.5.4 MELD-Na	17
1.5.5 MELD 3.0	17
2. Scopo	19
2.1 Obiettivo primario.....	19
2.2 Obiettivo secondario	19
3. Metodi	20
3.1 Disegno	20
3.2 Criteri di inclusione e di esclusione	20
3.3 Pazienti.....	21
3.4 Indagini bioumorali.....	22
3.5 Indagini strumentali	23
3.6 Analisi statistica	24
4. Risultati	25
4.1 Sopravvivenza alla data di misurazione degli indici prognostici.....	25
4.2 Accuratezza prognostica degli indici di funzionalità epatica.....	25
4.3 Burden tumorale e sopravvivenza.....	27
4.4 Modelli di analisi multivariata e costruzione di un indice prognostico	29
5. Discussione.....	31
5.1 Accuratezza prognostica degli indici di funzionalità epatica.....	31
5.2 Burden tumorale e sopravvivenza.....	32
5.3 Costruzione di un indice prognostico per l'HCC avanzato.....	33

5.4 Limiti del lavoro.....	33
5.5 Prospettive di sviluppo futuro	34
6. Conclusione	35
Bibliografia.....	36

1. Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) è una neoplasia maligna primaria del fegato che si riscontra comunemente nel contesto di malattie epatiche croniche come la cirrosi. È il sesto tumore maligno più comune al mondo, con un tasso di incidenza di 9,3 casi per 100.000 persone all'anno. Considerando le differenze di incidenza per sesso, è la quinta malattia tumorale nel sesso maschile e l'ottava nel sesso femminile¹. L'HCC rappresenta il 90% di tutti i casi di tumore maligno epatico² seguito dal colangiocarcinoma e da patologie tumorali di natura mista tra i due istotipi precedentemente citati. L'incidenza dell'HCC è in aumento in tutto il mondo; l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima oltre un milione di decessi per HCC nel 2030³.

L'insorgenza dell'HCC mostra un significativo squilibrio geografico, con tassi di incidenza più elevati nell'Asia orientale (oltre il 50% dei casi si verifica in Cina) e nelle regioni dell'Africa subsahariana, che insieme rappresentano circa l'85% di tutti i casi. Questa variazione è attribuita alle caratteristiche demografiche di ciascun Paese, tra cui età, sesso, etnia, e alla varietà di fattori di rischio associati all'HCC. L'HCC si manifesta principalmente durante la sesta e settima decade di vita, anche in questo caso con differenze geografiche significative: negli Stati Uniti, l'età media di diagnosi di HCC è compresa tra i 60 e i 64 anni per gli uomini e tra i 65 e i 69 anni per le donne. Al contrario, l'età media in cui viene diagnosticato l'HCC nei Paesi africani è di circa 46 anni⁴. Nonostante il miglioramento nel trattamento, nel 2018 l'HCC è stato la quarta causa di mortalità per cancro, con un tasso di 8,5 decessi per 100.000 persone all'anno⁵. Oltre a un'elevata mortalità, l'HCC ha una prognosi scarsa, con un tasso di sopravvivenza netta a 5 anni del 19%⁶. L'aumento progressivo dell'incidenza, la scarsa prognosi unita a un'alta mortalità suggeriscono come l'HCC sia una patologia su cui concentrare gli studi per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

1.1 Fattori di rischio e patogenesi della malattia

L'HCC si sviluppa attraverso un processo patogenetico graduale che inizia con uno stato di infiammazione cronica a carico dell'organo che progredisce in epatite cronica, fibrosi epatica, cirrosi e infine HCC. Ogni fattore di rischio associato all'HCC si traduce in epatite cronica attraverso un diverso meccanismo fisiopatologico; tuttavia, una volta che si sviluppa l'epatite cronica, la progressione verso l'HCC è la stessa, indipendentemente dal fattore causale iniziale⁷. In una percentuale minoritaria di pazienti l'HCC insorge su fegato sano; in questo caso le mutazioni genetiche ed epigenetiche con le conseguenti modificazioni dei pathway di segnalazione intracellulare sono il fattore che contribuisce maggiormente allo sviluppo tumorale⁸.

A livello globale, il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) sono i principali agenti causali di cirrosi epatica e di conseguenza i maggiori fattori di rischio per HCC; questo vale soprattutto nei Paesi in via di sviluppo dove si registra una scarsa prevalenza di malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD). Il tasso di incidenza di HCC nei pazienti con cirrosi conclamata da pregressa infezione virale è di circa il 2% - 4% all'anno⁹. HCV e HBV hanno meccanismi oncogenetici differenti: l'HCV infetta gli epatociti, provocando l'attivazione delle cellule di Ito, che rispondono allo stimolo con la deposizione di tessuto fibroso, favorendo a lungo termine il sovvertimento dell'architettura epatica e l'insorgenza di cirrosi. La risposta infiammatoria contro l'HCV coinvolge anche la produzione di fattori di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), potenti stimolatori delle cellule di Ito, promuovendo ulteriormente la fibrosi. Inoltre, la sovraespressione delle proteine dell'HCV agisce da promotore di proliferazione cellulare, influenzando direttamente le vie oncogeniche. A differenza dell'HCV, l'HBV utilizza la trascrizione inversa e l'integrazione genomica nel DNA degli epatociti come principali meccanismi oncogenetici. L'integrazione del genoma virale porta all'instabilità cromosomica, all'attivazione di oncogeni, all'inibizione di geni oncosoppressori e all'espressione di proteine virali, fattori determinano la patogenesi dell'HCC. Inoltre, l'infezione da HBV è accompagnata da una reazione infiammatoria e da fibrosi che contribuiscono allo sviluppo della malattia¹⁰. La modalità di integrazione dell'HBV nel genoma degli epatociti dell'ospite spiega perché alcuni casi di HCC HBV-correlato si possano manifestare senza la trasformazione secondo il normale processo fisiopatologico di fibrosi e successiva cirrosi epatica. Inoltre, l'integrazione del genoma virale avviene nelle prime fasi dell'infezione, questo spiega anche perché l'HCC HBV-indotto può talvolta avere un esordio precoce¹¹.

La malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) è la causa di HCC maggiormente in crescita nel mondo, questo vale soprattutto nei Paesi sviluppati a causa di uno spiccato aumento della prevalenza di obesità e sindrome metabolica nella popolazione. La riduzione dei casi di HCC HBV-correlato (grazie alla copertura vaccinale o al successo della soppressione virale con i farmaci antivirali) e dei casi di HCC HCV-correlato (grazie all'eradicazione con farmaci antivirali ad azione diretta), la steatoepatite non alcolica (NASH) che consegue alla MASLD diventerà inevitabilmente la più comune eziologia di HCC in molti Paesi nel prossimo futuro. I pazienti maggiormente a rischio di sviluppo MASLD sono i soggetti obesi, i pazienti con diabete mellito di tipo II o con altre alterazioni metaboliche. L'incidenza del carcinoma epatocellulare nei pazienti con cirrosi legata alla MASLD sembra circa 10-15 per 1.000 persone all'anno, dato simile a quello della cirrosi associata all'alcol, ma inferiore a quello della cirrosi attiva HCV-correlata. L'incidenza del carcinoma epatocellulare è molto più bassa nelle coorti di MASLD o NASH che escludono i pazienti con cirrosi: l'incidenza dell'HCC è molto più bassa rispetto ai casi di cirrosi, 0,08 per 1.000 paziente all'anno¹².

Un fattore di rischio molto rilevante nell'insorgenza di HCC è il consumo prolungato ed eccessivo di alcol, che porta allo sviluppo della malattia epatica alcolica (ALD). In caso di consumo eccessivo di alcol, i metaboliti acetaldeide e acetato si accumulano nel fegato ed esercitano un'azione epatotossica. Inoltre, l'alcol riduce significativamente i livelli di NADH, il che compromette la protezione contro lo stress ossidativo. Inoltre, nell'abuso cronico di alcol, il sistema enzimatico del citocromo P450 del fegato è sovraespresso: ciò comporta un'eccessiva generazione di specie reattive dell'ossigeno che contribuiscono al danno epatico¹³.

Tra gli altri fattori di rischio per HCC sono da considerare tutte le epatopatie a rischio di evoluzione cirrotica come l'emocromatosi, l'epatite autoimmune, la malattia di Wilson e il deficit di alfa-1-antitripsina. L'epatopatia che provoca maggiormente HCC è l'emocromatosi (45% dei casi), ma raramente riconosce una trasformazione maligna in assenza di cirrosi. Al contrario, epatopatie come l'epatite autoimmune presentano un basso rischio di evoluzione in HCC. In ultima istanza, alcuni fattori esogeni favoriscono la formazione di HCC:

- l'aflatossina B1, prodotta dall'*Aspergillus Flavus* e *Paraliticus*, causa mutazioni a carico di p53;
- cloruro di vinile;
- fumo di sigaretta.

Infine, concorrono all'insorgenza di HCC tutti i fattori di rischio che favoriscono la cancerogenesi⁶.

1.2 Screening e diagnosi di epatocarcinoma

La diagnosi di HCC è abitualmente di tipo strumentale e si basa sull'utilizzo di imaging dedicato, come tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto. È il risultato di un iter diagnostico che inizia con l'insorgenza del sospetto clinico o con l'alterazione di alcuni parametri negli esami ematici o con il riscontro di un nodulo sospetto all'ecografia (US). A questo punto, viene condotta diagnostica di tipo strumentale con tecniche di imaging che permettono di arrivare alla diagnosi definitiva. La gestione basata sull'evidenza dei pazienti con HCC è fondamentale per una diagnosi precoce e il loro trattamento ottimale. Per i pazienti a rischio di HCC è stato ideato un follow-up di sorveglianza che prevede un'ecografia con cadenza semestrale. Lo screening è riservato ai pazienti cirrotici, ai pazienti con epatite cronica HBV-correlata anche in assenza di cirrosi o ai pazienti con epatite cronica HCV-correlata con grado di fibrosi elevato. Con la nascita del programma di screening è aumentata significativamente la diagnosi di HCC in stadi precoci della malattia, aumentando la possibilità di attuare trattamenti efficaci¹⁴. Nei pazienti in cui l'HCC insorge su fegato sano continua a prevalere la diagnosi tardiva di malattia.

1.2.1 Sospetto clinico e parametri laboratoristici

Il sospetto di HCC si manifesta con la presentazione clinica dei pazienti caratterizzata da sintomi aspecifici come dolore addominale, massa in ipocondrio destro e spesso correla con la presenza di una neoplasia in stadio avanzato. In tali circostanze, questa neoplasia è assai difficilmente curabile e il decesso dei pazienti si verifica per la maggior parte entro 3-6 mesi. Tuttavia, l'HCC ha un periodo di crescita subclinica prolungato di 5-8 mesi, che diventa periodo target per una diagnosi precoce al fine di poter attuare strategie terapeutiche efficaci.

Il paziente con HCC può presentare un corredo di alterazioni agli esami ematici, più o meno specifici dell'eziologia epatica di malattia:

- elevazione di aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT);
- elevazione di gamma-glutamiltanspeptidasi (GGT);
- iperbilirubinemia totale e frazionata;
- aumento dei livelli di alfa-fetoproteina (AFP);
- alterazioni della coagulazione;
- ipoprotidemia.

Le precedenti alterazioni non permettono di effettuare diagnosi ma suggeriscono la necessità di eseguire esami di diagnostica strumentale che siano esaustivi per raggiungere la risposta al quesito diagnostico. È discusso il ruolo di alcuni marcatori biumorali, quali l'AFP, che di recente è stato rivalutato nella sorveglianza periodica, almeno nelle linee guida della American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹⁵. Si utilizza da sempre come indizio di recidiva tumorale mentre la sua diminuzione è indice di prognosi favorevole¹⁶.

1.2.2 Diagnosi strumentale

Metodiche di imaging come US, TC e RM giocano un ruolo fondamentale nella diagnosi di HCC. L'US ha una specificità del 90%, una sensibilità del 51-87% e costi operativi contenuti, che la rendono la tecnica di imaging d'elezione per i programmi di screening¹⁷. L'aspetto dell'HCC è descritto come un nodulo ipoecogeno; il suo ritrovamento porta a un differente approccio in base alla dimensione del nodulo riscontrato:

- lesione focale epatica < 10 mm: monitoraggio periodico con la stessa procedura che ha permesso identificazione;
- lesione focale epatica ≥ 10 mm: imaging dinamico quali TC o RM multifasico;

- lesione focale epatica ≥ 10 mm senza comportamento caratteristico all'imaging: biopsia epatica ecoguidata.

Non è possibile effettuare diagnosi di HCC in base ai risultati della sola US senza mezzo di contrasto, senza completamento TC o RM multifasica. L'enhancement nella fase arteriosa epatica e l'aspetto di washout tardivo nella fase venosa portale sono le caratteristiche dell'HCC alla TC/RM. Se sono visualizzate queste caratteristiche, è possibile formulare una diagnosi di HCC senza dover ricorrere a una biopsia epatica¹⁷. Secondo le linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), l'HCC non richiede una biopsia per la diagnosi, a meno che la malattia non si sviluppi in un fegato non cirrotico o che l'imaging non sia dirimente¹⁸. Le tecniche di diagnostica strumentale verranno approfondite nel terzo capitolo (vedi 3. Metodi).

1.3 Fattori prognostici e stadiazione dell'HCC

L'HCC è una neoplasia che vede nella sua eterogeneità fattori prognostici di diversa natura: un primo gruppo riguarda parametri legati alle caratteristiche proprie della neoplasia, mentre altri sono legati alla funzionalità epatica e all'epatopatia di base. Nel primo gruppo, la letteratura suggerisce come elementi capaci di influenzare la sopravvivenza parametri quali:

- dimensione e numero dei noduli;
- livelli di albumina e bilirubina alla diagnosi¹⁹;
- livelli di AFP elevati alla diagnosi²⁰;
- invasione microvascolare²¹;
- presenza di metastasi a distanza o ai linfonodi locoregionali alla diagnosi.

La prognosi dell'HCC non dipende tuttavia solo dallo stadio della neoplasia, ma anche dall'ipertensione portale con relative conseguenze e dalla funzione epatica residua, sia perché essa può essere causa di mortalità in questi pazienti, sia perché è in grado di influenzare la scelta del trattamento o, negli stadi avanzati, impedirlo. La comprensione della funzione epatica residua come importante fattore prognostico nei pazienti con HCC ha convogliato gli studi su sistemi di stadiazione che coniugassero caratteristiche proprie e funzione epatica negli indici prognostici e stadiativi

1.3.1 Stadiazione

Attualmente non è stato definito un unico sistema di stadiazione per l'HCC da utilizzare a livello mondiale. I sistemi presenti si basano sulla coniugazione di parametri legati al tumore e alla funzione epatica residua. Infatti, la stretta relazione tra HCC e cirrosi epatica rende un sistema ampiamente

utilizzato come il TNM poco predittivo. Il primo tra questi sistemi fu quello proposto da Okuda che associa l'ascite e i valori di albumina e bilirubina, come variabili legate alla funzione epatica, alle dimensioni della neoplasia. In tale sistema mancavano tuttavia alcune variabili legate alla neoplasia, successivamente identificate come fattori prognostici di notevole importanza²².

Nel 1998 nasceva il CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) score, che oltre alla funzione epatica (rappresentata dalla classificazione Child-Pugh-Turcotte) e alle dimensioni della neoplasia, identificava nella focalità delle lesioni, nei valori di AFP e nella presenza di invasione vascolare tre importanti parametri di aggressività neoplastica in grado di modificare la prognosi dei pazienti²³.

Un altro sistema utilizzato è il JIS (Japan Integrated Staging), che si basa sulla stadiazione TNM modificata associata alla valutazione della funzione epatica seguendo la classificazione di Child-Pugh-Turcotte (CPT)²⁴. Un'ulteriore possibilità di stadiazione, nel tentativo di creare una classificazione molto semplice predittiva di sopravvivenza, è rappresentata dal French scoring system, che identifica cinque fattori prognostici: indice di Karnofsky, livelli sierici di bilirubina, fosfatasi alcalina e AFP, oltre all'evidenza ecografica di trombosi portale. Dalla combinazione di questi fattori sono stati creati 3 gruppi con prognosi ad 1 anno molto differenti tra loro. Il dibattito su quale sia il miglior sistema stadiativo tra quelli proposti è ancora aperto a causa dell'estrema eterogeneità di questa neoplasia e i molteplici fattori che ne influenzano il decorso. Tuttavia, le ultime linee guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) e AASLD del 2018 hanno inserito la classificazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) come sistema di stadiazione da usare nella gestione dell'HCC^{6,25}.

1.3.2 Classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Il BCLC è un sistema di stadiazione originariamente proposto nel 1999 e revisionato nel 2003 e nel 2022. L'elemento fondamentale di questo sistema è rappresentato dalla valutazione di variabili dipendenti dalla neoplasia e variabili dipendenti dalla patologia di base, con riferimento a dati laboratoristici, clinici e soggettivi del paziente. Il sistema non si limita alla sola predizione della sopravvivenza del paziente e alla definizione della prognosi, ma consente di identificare una strategia terapeutica adeguata a ciascun paziente corrispondente a ciascuna classe. La BCLC è stata approvata dalle associazioni AASLD e EASL e include parametri di varia natura:

- performance status (PS);
- punteggio Child-Pugh;
- estensione radiologica del tumore:
 - dimensione del tumore;
 - numero di noduli;

- presenza di invasione vascolare;
- diffusione linfonodale e metastasi extraepatiche.

Sulla base di questi parametri sono state costituite 5 classi: *very early stage* (BCLC 0), *early stage* (BCLC-A), *intermediate* (BCLC-B), *advanced* (BCLC-C), *end stage* (BCLC-D).

Very early stage (BCLC-0)

Si tratta di un nodulo di HCC solitario di diametro minore o uguale a 2 cm, senza invasione vascolare o diffusione extraepatica, in un paziente con funzione epatica conservata e senza alcun sintomo correlato al tumore (PS-0).

Early stage (BCLC-A)

Questa classe comprende noduli di HCC solitari indipendentemente dalle dimensioni o neoplasie multifocali fino a 3 noduli (nessuno dei quali >3 cm), senza invasione vascolare, diffusione extraepatica o sintomi correlati al cancro (PS-0).

Intermediate stage (BCLC-B)

Si tratta di un HCC multifocale che supera i criteri BCLC-A riguardanti l'estensione tumorale, con funzione epatica conservata, assenza di sintomi correlati al tumore (PS-0) e assenza di invasione vascolare o diffusione extraepatica.

Advanced stage (BCLC-C)

Questo stadio comprende i pazienti che presentano HCC con invasione vascolare o diffusione extraepatica, con un PS di 1-2 alla stadiazione e con funzione epatica conservata.

End stage (BCLC-D)

Ne fanno parte i pazienti con sintomi importanti correlati al cancro (PS>2) e/o funzionalità epatica compromessa, indipendentemente dalla dimensione della massa tumorale²⁶.

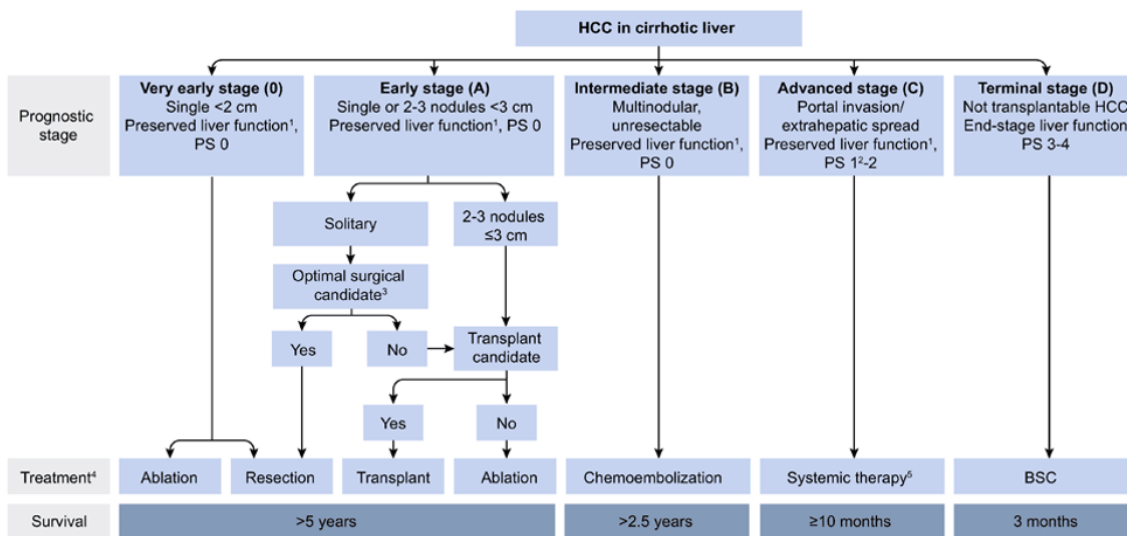


Figura 1.1 - Barcelona Clinic Liver Cancer staging system

1.4 Management e opzioni terapeutiche

L'HCC è una neoplasia ad alta mortalità, in quanto la maggior parte dei pazienti presenta già alla diagnosi una malattia in stadio avanzato, fattore che comporta una sopravvivenza mediana di circa un anno²⁷. Il trattamento dell'HCC è complesso per due motivi principali: in prima istanza, presenta un alto tasso di recidiva, in secondo luogo molti casi di HCC sviluppano rapidamente una resistenza al trattamento e spesso è quindi necessario ricorrere a terapie combinate²⁸.

Sono state stabilite diverse linee guida per aiutare le équipe mediche a determinare l'opzione di trattamento più adatta al paziente. Le principali includono quelle pubblicate da AASLD, EASL e ESMO, che utilizzano principalmente la classificazione BCLC come sistema di riferimento anche per la scelta terapeutica. La scelta di una particolare terapia dipende da molte variabili quali: dimensioni e posizione del tumore, presenza di un'eventuale epatopatia sottostante, dal performance status del paziente e da fattori indipendenti dalla clinica, quali le competenze del personale medico-chirurgico oltre che dalla disponibilità delle strutture mediche locali. La valutazione multidisciplinare composta da epatologi, chirurghi, radiologi interventisti, oncologi e patologi, rappresenta la miglior modalità di pianificazione decisionale nel trattamento dell'HCC²⁹. Negli ultimi anni, i progressi nei trattamenti locoregionali e nelle terapie a bersaglio molecolare hanno migliorato la sopravvivenza a breve termine, ma la resezione e il trapianto di fegato rimangono le prime opzioni terapeutiche per l'HCC³. Il candidato ideale per la resezione epatica è il paziente con un singolo tumore confinato al fegato senza alcuna invasione vascolare e funzione epatica conservata (BCLC-0 o BCLC-A), condizione clinica che tuttavia è presente in meno del 5% dei pazienti³⁰. I dati attuali dimostrano che il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo la resezione è di circa il 70%³¹ mentre la mortalità peri-operatoria è del 2%³². L'ablazione con radiofrequenze (RFA) rappresenta un altro trattamento target dell'HCC in stadio precoce e questa tecnica è indicata in particolare nei pazienti appartenenti alla classe 0 e A della BCLC (in quest'ultimo caso ove la neoplasia sia multi-nodulare e senza indicazioni al trapianto). Nell'RFA si utilizzano elettrodi ad aghi singoli o multipli per inviare onde elettromagnetiche al tumore, provocandone la necrosi termica. L'effetto dell'RFA dipende dalle dimensioni del tumore trattato, gli studi dimostrano che l'RFA può raggiungere la necrosi completa nel 90% dei casi per HCC di dimensioni pari o inferiori a 2 cm con recidiva locale < 1% e sopravvivenza a 5 anni che varia dal 40 al 70%³³.

In caso di HCC in pazienti di classe BCLC-A con neoplasia multi-nodulare o con neoplasia singola non resecabile a causa di una epatopatia di base, il trapianto di fegato (LT) rimane l'opzione terapeutica d'elezione, poiché cura anche la malattia epatica sottostante. Gli studi hanno dimostrato che gli HCC che rientrano nella classe *very early* ed *early* della BCLC ha un tasso di sopravvivenza a 5 anni post-LT >70% e un tasso di recidiva tumorale <15%³⁴.

La chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) è la modalità di trattamento raccomandata nei pazienti con HCC in stadio *Intermediate* (BCLC-B). Questa metodica prevede la somministrazione di agenti chemioterapici ed embolizzanti attraverso l'arteria epatica verso i vasi che alimentano il tumore per provocarne la necrosi. Gli studi di confronto tra TACE e cure di supporto standard hanno riportato un aumento significativo della sopravvivenza con la TACE³⁵. Un'altra possibilità di trattamento per l'HCC *intermediate* (BCLC-B) è la radioembolizzazione (TARE), che consiste nella somministrazione selettiva dell'isotopo radioattivo ittrio 90 (Y-90), marcato con microsfele, al tumore attraverso l'arteria epatica. Poiché non sono disponibili trial randomizzati pubblicati che confrontino la TACE con la TARE, in molti casi la TARE è riservata ai pazienti che non hanno risposto alla TACE e ai pazienti con trombosi venosa portale segmentaria o del tronco principale o, infine, ai pazienti con malattia multifocale o diffusa.

I pazienti classificati come *advanced stage*, ovvero di stadio BCLC-C, possono beneficiare della terapia sistemica. Il primo chemioterapico dimostratosi efficace nel trattamento dell'HCC è stato il sorafenib, un inibitore di tirosin-chinasi (TKI) che inibisce la RAF chinasi e il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR). Lo studio SHARP, studio di riferimento per l'approvazione del sorafenib, ha evidenziato un beneficio modesto in termini di sopravvivenza, ma statisticamente significativo nei pazienti con HCC avanzato. Questo ha portato alla sua approvazione come nuovo trattamento di prima linea per l'HCC avanzato nel 2008³⁶. La prima alternativa al sorafenib è stato il lenvatinib, un inibitore multichinasico che agisce contro VEGFR, FGFR e PDGFR. Uno studio randomizzato ha dimostrato che lenvatinib non è inferiore a sorafenib³⁷, per questo è stato approvato come trattamento di prima linea di HCC non resecabile nel 2018. Nel caso sia documentata progressione di malattia durante la terapia di prima linea, è indicato in seconda linea l'uso del Regorafenib, un inibitore multichinasico attivo principalmente contro VEGFR. L'attuale trattamento di prima linea è costituito da atezolizumab/bevacizumab. I dati relativi allo studio IMbrave150 hanno infatti evidenziato che atezolizumab fornisce la più lunga sopravvivenza globale osservata in uno studio di Fase III in prima linea nel carcinoma epatocellulare non resecabile (HCC)³⁸. Non rientra nello scopo di questa tesi un trattamento più esteso della chemioterapia sistemica dell'HCC: il lettore interessato ad approfondire questo tema in rapida evoluzione può trovare una revisione aggiornata altrove³⁹. I pazienti appartenenti allo stadio *end stage*, ovvero BCLC-D, vengono inviati alle Best Supportive Care.

1.5 Indici di funzionalità epatica

La maggior parte dei decessi legati ad HCC si verifica in un contesto di epatopatia cronica, da cui l'importanza prognostica della gravità della patologia epatica di base. Questo si riflette sui sistemi di stadiazione per l'HCC che incorporano alcuni di questi indici a parametri legati alla neoplasia. Inoltre, le possibilità di trattamento dell'HCC stanno diventando sempre più numerose, ciò pone la sfida nell'identificare la corretta strategia terapeutica e aumenta la complessità della personalizzazione della terapia, aspetti in cui la funzione epatica residua svolge un ruolo determinante. Infatti, meno del 50% dei pazienti con HCC avanzato è eleggibile per il trattamento di seconda linea, soprattutto a causa dell'insufficienza epatica sottostante alla patologia tumorale⁴⁰. Per questo motivo, l'implementazione di strumenti e indici validi per monitorare adeguatamente la funzionalità epatica risulterà fondamentale al fine di ottimizzare il trattamento per ciascun paziente.

1.5.1 Punteggio di Child-Pugh-Turcotte

Il Child-Pugh-Turcotte score (CTP) è stato originariamente introdotto per la valutazione preoperatoria della mortalità da varici emorragiche a causa di ipertensione portale. In seguito, è diventato il punteggio più utilizzato per valutare il rischio di mortalità associato alle epatopatie croniche. Il CTP è composto da cinque parametri: albumina, bilirubina, International Normalized Ratio (INR), entità dell'ascite e grado di encefalopatia epatica. Ogni parametro è utilizzato per ricavare un punteggio cumulativo e la prognosi associata in base all'appartenenza a tre diverse classi: la CTP-A è associata a una sopravvivenza a 2 anni dell'85%, CTP-B 60% e CTP-C 35%. Il suo utilizzo è stato esteso all'indagine prognostica ed è stato incluso in molti sistemi di stadiazione dell'HCC come il CLIP score, il Japan Integrated Staging score e la classificazione BCLC. Tuttavia, nonostante la sua diffusa accettazione, non sembra che il CPT sia il punteggio più adatto per valutare la disfunzione epatica nei pazienti con HCC. L'aspetto sfavorevole nell'utilizzo del CPT come indice prognostico nei pazienti con epatopatie croniche è il fatto di contenere due variabili non oggettivabili ma suscettibili dell'interpretazione del singolo: il grado di ascite e l'encefalopatia epatica. Nonostante questo aspetto rimane uno dei punteggi di funzionalità epatica maggiormente utilizzato.

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease) Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease) Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

Figura 1.2 – Child-Pugh-Turcotte score

1.5.2 ALBI score

Il punteggio albumina-bilirubina (ALBI) è stato proposto nel 2014 come un sistema di punteggio basato sull'evidenza, concepito specificamente per valutare la funzionalità epatica nei pazienti con HCC, con il fine di trovare uno score che riuscisse a superare i limiti del CPT⁴¹. Il punteggio utilizza solo albumina e bilirubina, che sono indipendentemente associate alla sopravvivenza, in un nomogramma complesso che compone la formula seguente:

ALBI-score
 $[\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{albumin (g/L)} \times -0.085]$
 ALBI grade is defined by the resulting score:
 Grade 1 ≤ -2.60
 Grade 2 > -2.60 to ≤ -1.39
 Grade 3 > -1.39

Figura 1.3 – ALBI score.

Il risultato ottenuto dalla formula stratifica i pazienti in tre classi con prognosi differenti:

- ALBI grado I (punteggio minore o uguale a -2,60);
- ALBI grado II (punteggio tra -2,60 e -1,39 estremo compreso);
- ALBI grado III (punteggio maggiore di -1,39).

L' aumento del grado di punteggio dello score ALBI correla con un peggioramento della prognosi. Uno dei vantaggi dell'utilizzo del grado ALBI nel predire l'esito dei pazienti affetti da HCC è la sua semplicità di progettazione. Tuttavia, la sua accuratezza predittiva nel caso di HCC in stadio precoce dopo la terapia curativa non è chiara. È stata studiata la prognosi a lungo termine di pazienti con BCLC-0 dopo ablazione con radiofrequenza ed è stato riscontrato che il grado ALBI è associato alla comparsa di recidiva del tumore e la sopravvivenza a lungo termine del paziente⁴². Il punteggio ALBI ha dimostrato anche una correlazione con la sopravvivenza, il tempo alla recidiva e la tollerabilità dei trattamenti locoregionali nell'HCC. Per i pazienti trattati con terapie sistemiche, ha mostrato una correlazione con la sopravvivenza e la tossicità. È necessaria una validazione prospettica, in particolare per i nuovi approcci immunoterapici⁴³. Si può dire che lo score ALBI ha ottime possibilità di implementare la gestione del paziente con HCC, l'affidabilità e l'accuratezza prognostica dovrebbero essere convalidati prospetticamente in ampi clinical trial randomizzati poiché le conoscenze derivate dagli studi retrospettivi osservazionali effettuati hanno un valore limitato.

1.5.3 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

Il Model for End-Stage Liver Disease (MELD) è un indice di funzionalità epatica nato originariamente per valutare la mortalità a 90 giorni dei pazienti sottoposti a shunt intraepatico porto-sistemico (TIPS) e in seguito nei pazienti sottoposti a LT. Infine, è stato approvato come indicatore prognostico affidabile nei pazienti con malattia epatica cronica in fase terminale. Il modello si basa sul calcolo di tre variabili biochimiche: bilirubina sierica, International Normalized Ratio (INR) e creatinina che vengono complessate nella formula che segue:

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score
$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} +$ $11.20 \times \log_e \text{ INR} +$ $9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} +$ $6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$
<p>NOTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0 • Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

Figura 1.4– formula MELD score

Questo score ha dimostrato di prevedere la sopravvivenza in modo più accurato rispetto alla classificazione CTP nei pazienti cirrotici in attesa di trapianto di fegato negli Stati Uniti⁴⁴. Grazie all'accuratezza prognostica superiore, il punteggio MELD è stato adottato dall' Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) nel 2002 come strumento primario di stratificazione del rischio

utilizzato nella politica nazionale di liste d'attesa per il trapianto di fegato. Inoltre, è stato dimostrato che il MELD è in grado di prevedere la mortalità indipendentemente dall'eziologia della malattia epatica e dalle eventuali complicazioni dell'ipertensione portale⁴⁵.

1.5.4 MELD-Na

Per migliorare il MELD e la lista d'attesa per l'LT basata sul MELD, era stato ipotizzato che il sodio sierico (Na) fosse un importante predittore di mortalità in lista d'attesa per il trapianto di fegato. Infatti, l'iponatriemia è stata associata a gravi complicanze della cirrosi, ascite, sindrome epatorenale e mortalità correlata al fegato, inoltre alcuni studi avevano rivelato che il punteggio MELD non era altrettanto efficaci nel predire esiti sfavorevoli tra i candidati al trapianto di fegato con punteggi bassi e concomitante iponatriemia e ascite⁴⁶.

Per questi motivi, nel 2016 è stato introdotto il livello sierico di sodio come parametro, permettendo la realizzazione della seconda variante del punteggio: il MELD-Na. Questo modello rivisto è risultato superiore al punteggio MELD in termini di accuratezza prognostica nei pazienti in attesa di trapianto. Inoltre, il punteggio MELD e il MELD-Na hanno dimostrato di avere un ruolo nella stima dell'accuratezza prognostica in pazienti cirrotici con HCC trattato con diverse terapie locoregionali^{47,48}.

Nonostante l'utilità del punteggio MELD-Na, si è notato un'accuratezza prognostica non soddisfacente per alcuni sottogruppi di pazienti⁴⁹. Questa perdita di accuratezza può essere, in parte, dovuta al cambiamento della composizione della lista d'attesa, che ora comprende una maggiore proporzione di pazienti con ALD e NASH rispetto ai pazienti con cirrosi HCV e HBV-correlata. Inoltre, i pazienti in lista d'attesa sono più anziani e presentano un maggior numero di comorbidità non epatiche, il che può confondere la capacità del MELD-Na di predire la mortalità. Inoltre, rispetto ai candidati a trapianto di sesso maschile, le donne sembrano avere un rischio sproporzionato di mortalità in lista d'attesa negli studi che utilizzano il punteggio MELD-Na⁵⁰.

1.5.5 MELD 3.0

Per risolvere i limiti del punteggio MELD-Na, nel 2021 è stato proposto il punteggio MELD 3.0. Il nuovo studio è stato effettuato studiando una coorte di 29410 pazienti che sono entrati nella lista di attesa per il trapianto di fegato negli Stati Uniti. Lo studio è stato concepito in modo tale da inserire un'ampia rete di possibili predittori: età, sesso, etnia, sodio sierico, creatinina, eGFR, INR, bilirubina, albumina e altezza. Lo studio aveva due obiettivi principali: creare un modello prognostico migliorato per i pazienti in lista d'attesa per l'LT e ridimensionare questo modello al MELD-Na cercando di

determinare se fosse stata ottenuta una riclassificazione significativa⁵¹. Alla fine dello studio è stata validata la terza variante nota come MELD 3.0, che utilizza la seguente formula:

$$\text{MELD 3.0} = 1.33 \text{ (if female)} + 4.56 * \log_e(\text{bilirubin}) + 0.82 * (137 - \text{Na}) - 0.24 * (137 - \text{Na}) * \log_e(\text{bilirubin}) + 9.09 * \log_e(\text{INR}) + 11.14 * \log_e(\text{creatinine}) + 1.85 * (3.5 - \text{albumin}) - 1.83 * (3.5 - \text{albumin}) * \log_e(\text{creatinine}) + 6, \text{ which is rounded to the nearest integer.}$$

Figura 1.5 – formula MELD 3.0

Rispetto al punteggio ottenuto con il MELD originale, il MELD 3.0 ha evidenziato numerosi vantaggi:

- aggiunge il sesso del paziente;
- include nel calcolo l'interazione fra i valori della bilirubina e del sodio;
- aggiunge l'interazione fra albumina e creatinina;
- fissa il valore superiore della creatinina a 3.0 mg/dl.

Il modello MELD 3.0 ha ottenuto risultati significativamente migliori rispetto al MELD-Na, l'attuale criterio standard, nel classificare i pazienti in base al rischio di morte. Si stima che il nuovo punteggio riclassificherebbe circa il 9% dei pazienti che pazienti deceduti durante l'attesa e ridurrebbe almeno di 20 decessi in lista d'attesa all'anno⁵¹. In sostanza, il MELD 3.0 offre una previsione della mortalità più accurata in generale rispetto al MELD-Na e migliora le variabili che influenzano la lista di attesa per il trapianto di fegato, inclusa la disparità di sesso⁵².

2. Scopo

2.1 Obiettivo primario

Obiettivo primario dello studio sarà verificare quale, tra i diversi indici prognostici utilizzati nella cirrosi, abbia la miglior performance nel predire la prognosi di pazienti cirrotici con epatocarcinoma avanzato. A tal fine, sono stati valutati i punteggi ALBI, MELD, MELD-Na e MELD 3.0 in diversi momenti dello stadio di malattia avanzato: a 90, 180 e 365 giorni dal decesso. Inoltre sono state analizzate caratteristiche proprie della malattia tumorale come: numero di noduli, dimensioni del nodulo tumorale maggiore e livelli di AFP sierica.

Endpoint

Confronto tra le aree sotto la rispettiva curva receiver-operator-characteristics dei punteggi di funzionalità epatica ed elementi del burden tumorale in pazienti con epatocarcinoma avanzato.

2.2 Obiettivo secondario

L'obiettivo secondario sarà identificare l'indice che meglio si combina con il dato del burden tumorale nella predizione della prognosi di pazienti con epatocarcinoma avanzato.

Endpoint

Costruzione di un indice prognostico da utilizzare come set di derivazione per uno studio prospettico.

3. Metodi

3.1 Disegno

Quello presentato in questa tesi è uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico *time-to-event* nel quale sono stati analizzati parametri clinici e laboratoristici di pazienti seguiti in follow-up ambulatoriale presso l'ambulatorio epatologico della Medicina Interna 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara. Il tempo intercorso tra l'esecuzione di indagini che consentivano la determinazione di un indice prognostico e il decesso è stato misurato tornando indietro a partire dalla data di morte, fino ad un massimo di 60 settimane. Tali pazienti sono deceduti in un arco temporale compreso tra aprile 2006 e dicembre 2023. I parametri ematici richiesti per il calcolo dei punteggi prognostici oggetto di studio (ALBI, MELD, MELD-Na, MELD 3.0) erano: creatinina, INR, bilirubina, Na, albumina (raccolti idealmente nella stessa data, al massimo entro una settimana). Il dataset è stato ricavato consultando il registro del Gruppo Interdisciplinare Cure HCC e le cartelle di pazienti che avevano effettuato una chemioterapia sistemica per HCC.

3.2 Criteri di inclusione e di esclusione

I criteri di inclusione dello studio si basano su alcuni fattori tra cui, in prima istanza, la diagnosi di HCC, verificata essere coerente con le indicazioni attuali delle maggiori società scientifiche (EASL e AASLD). Esse prevedono^{25,53} la diagnosi di HCC complicante una cirrosi in presenza di una o più lesioni focali epatiche con comportamento caratteristico all'imaging dinamico di TC o RM multifasici con mezzo di contrasto (*vide infra*). In alternativa, in assenza del comportamento caratteristico all'imaging e/o di cirrosi, è necessaria conferma bioptica eco-guidata, condizione verificatasi in 20 pazienti. Tali indicazioni sono interamente recepite nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) "AIC3 PDTA epatocarcinoma", consultabile sul sito dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara⁵⁴. Altro parametro necessario è la presenza alla diagnosi degli elementi legati al burden tumorale oggetto di studio: numero di noduli, dimensione del nodulo massimo e livelli sierici di AFP.

I criteri di esclusione dei pazienti dallo studio comprendevano: data di morte non nota, perdita di follow-up dei pazienti durante l'arco temporale nel quale è stato condotto lo studio, e assenza dei parametri laboratoristici necessari per il calcolo degli score prognostici.

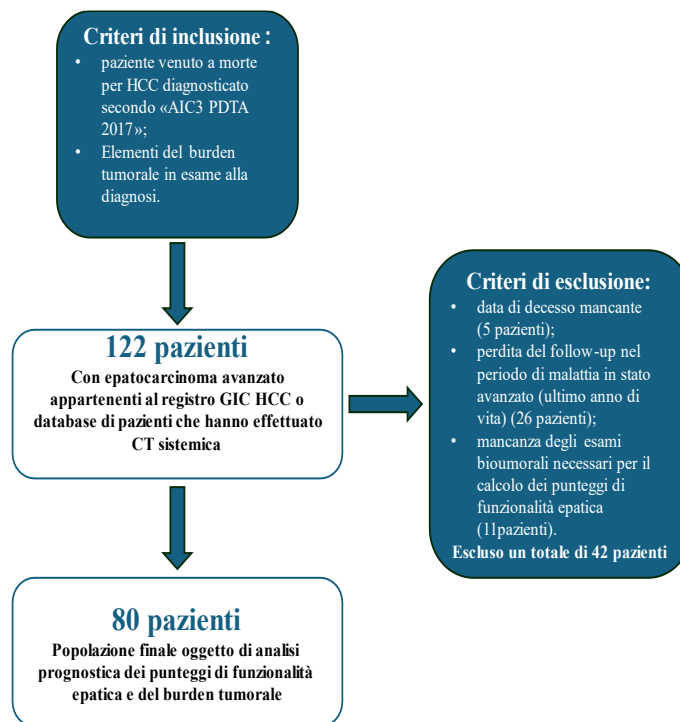


Figura 3.1: Flow-chart dello studio.

3.3 Pazienti

Le principali caratteristiche della popolazione studiata all'epoca della diagnosi di HCC sono presentate in Tabella 3.1. La curva di sopravvivenza a partire dalla data di diagnosi è presentata nella Figura 3.2: il tempo a rischio è stato complessivamente pari a 1838 mesi, con una sopravvivenza mediana di 14.8 mesi (range interquartile, 7.3-32.9) e un tasso d'incidenza dell'evento morte pari a 0.044.

Tabella 3.1 – Principali caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata all'epoca della diagnosi

Parametro	Totale della popolazione N.=80
Età, anni	73 (66-78)
Eziologia, non mutualmente esclusiva	
HCV	34 (83)
HBV	9 (11)
MASLD	28 (35)
Alcol	32 (40)
Altro, non determinato	3 (4)
Dimensioni del nodulo tumorale maggiore, mm	57 (30-93)
Nodulo singolo	15 (19)
Alfa-fetoproteina, ng/ml	20 (6-216)
Albumina, g/L	39 (37-42)
Bilirubina, mg/dl	1.0 (0.8-1.3)
Creatinina, mg/dl	0.79 (0.69-1.06)

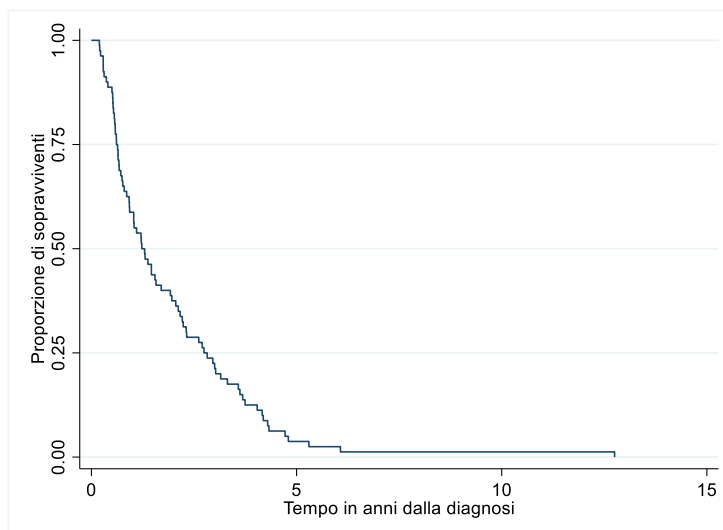


Figura 3.2 – Curva di sopravvivenza nella popolazione studiata, a partire dalla data della diagnosi.

3.4 Indagini biumorali.

Le indagini biumorali sono state svolte nel laboratorio di Patologia Clinica dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria “Maggiore della Carità” di Novara. Tutti i parametri sono stati misurati su prelievo ematico del paziente durante il periodo di follow-up oncologico, tenuto ambulatorialmente nel reparto di Medicina Interna 1. La prima rilevazione è avvenuta al momento della diagnosi, a seguire i prelievi sono stati effettuati con cadenza trimestrale in un arco temporale precedente la data di decesso compreso tra 7 e 417 giorni (mediana: 314 giorni, range interquartile 141-368). Sono state scelte queste tempistiche al fine di analizzare i parametri d’interesse nell’ultimo anno di sopravvivenza del paziente, in concomitanza con lo stadio avanzato di malattia. Per i pazienti con una sopravvivenza inferiore a un anno, è la data di diagnosi stessa a coincidere con la prima raccolta trimestrale dei dati. In seguito, sono elencati i parametri biumorali esaminati e la rispettiva strumentazione utilizzata:

- PT-INR: test coagulativo su BCS XP System (Siemens Healthineers);
- Creatinina: test enzimatico (Cobas® 8000 analyzer series cobas® e 702);
- Bilirubina: test enzimatico (Cobas® 8000 analyzer series cobas® e 702);
- Na: ISE (Cobas® 8000 analyzer ISE module);
- Albumina: test enzimatico (Cobas® 8000 analyzer series cobas® e 702);
- AFP: ECLIA (elettrochemiluminescenza) (Cobas® 8000 analyzer series cobas® e 801).

Nella tabella a seguire sono stati indicati deviazione standard (DS), coefficiente di variabilità inter-operatore (CV) e errore sistematico dei parametri utilizzati.

Tabella 3.2 -deviazione standard, variabilità inter-operatore, errore sistematico dei paramteri bioumorali in studio.

	DS	CV	Errore Sistematico
Creatinina	0,01	0,57	0,05
Bilirubina tot	0,08	8,09	-0,01
INR		2.08	
Na	2,9	2,5	2,7
Albumina	0,24	7,07	0,04
Alfa-fetoproteina	0,37	4,83	-0,23

3.5 Indagini strumentali

Le indagini strumentali volte a diagnosticare HCC a partenza da uno o più lesioni sospette sono state la TC multi-detettore a 64 strati o l'RM dinamica, entrambe con mezzo di contrasto e in modalità multifasica. È possibile porre diagnosi non invasiva di HCC in presenza di un aspetto contrastografico tipico, caratterizzato da ipervascolarizzazione in fase arteriosa seguita da un wash-out tardivo in fase venosa (non prima di 60 secondi dall'iniezione del contrasto). Tali aspetti riflettono l'evoluzione neoangiogenetica della trasformazione maligna dell'HCC. Nel caso della RM è preferibile l'utilizzo di un mezzo di contrasto epatospecifico che permette di ottenere elementi di conforto alla diagnosi secondo le linee guida utilizzate (AISF 2012):

- iperintensità in T2 e studio di diffusione;
- aspetto a mosaico;
- ipointensità in fase epato-biliare.

In caso di wash-in arterioso e wash-out venoso tardivo si assume diagnosi di HCC certa. In caso di enhancement non tipico bisogna procedere con la biopsia come elemento di conferma diagnostica. La biopsia viene sempre effettuata sotto guida ecografica e il parenchima epatico può essere raggiunto per via percutanea o con tramite laparoscopia esplorativa. Nella casistica relativa alla coorte di pazienti in studio è stata necessaria la conferma biptica in 20 pazienti di cui 19 con tecnica percutanea e 1 con laparoscopia esplorativa.

3.6 Analisi statistica

Il software che abbiamo utilizzato per l'analisi statistica è Stata/BE 17.0 for Windows (StataCorp LLC, 4906 Lakeway Drive, College Station, TX, USA).

Partendo dalla statistica descrittiva, per quanto riguarda le variabili categoriche nella tesi sono riportati il numero (n) e la percentuale (%) di pazienti presentanti il parametro di interesse. Quali misure di centralità e dispersione relative invece alle variabili di tipo continuo sono state utilizzate rispettivamente mediana e intervallo interquartile (IQR).

Avendo una popolazione senza dati censorizzati, abbiamo utilizzato quale schema grafico del classificatore binario (vivo o morto al tempo x: 90, 180, 365 giorni) la curva Receiver Operator Characteristic (ROC). Le curve ROC mettono in relazione le stime di sensibilità (probabilità di un vero positivo) con la specificità (probabilità di un falso positivo) di un marcatore, nello specifico gli indici ALBI, MELD, MELD-Na e MELD 3.0, per tutti i loro possibili valori di soglia. Le prestazioni di tali marcatori sono state valutate dalle rispettive aree sotto la curva ROC (AUC), laddove un valore AUC più alto indica una migliore prestazione del marcatore.

Infine, le differenze di sopravvivenza tra gruppi con livelli elevati e non elevati di parametri d'interesse sono presentate graficamente con curve di Kaplan-Meier. Il test Log-rank è stato utilizzato per verificare l'esistenza di differenze di sopravvivenza tra tali gruppi. Sono stati costruiti svariati modelli di rischio proporzionale di Cox per valutare l'impatto dei parametri d'interesse sulla sopravvivenza; il loro risultato è presentato in tabella come coefficiente esponenziato ($\exp(\text{coeff})$), noto anche come hazard ratio. L'hazard ratio indica la dimensione dell'effetto delle covariate. Ad esempio, se la dimensione del nodulo tumorale maggiore in cm ha un hazard ratio = 1.12, esso aumenta l'hazard (= rischio di morte nel tempo) di un fattore 1.12, ovvero del 12% per ogni unità (cm). Per la costruzione dell'indice prognostico, i fattori risultati significativi nel modello (che possiamo qui chiamare $X_1 \dots X_k$) e i loro rispettivi coefficienti ($\beta_1 \dots \beta_k$) sono stati utilizzati per la costruzione dell'indice secondo la formula: $PI = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$. Tale indice sarà evidentemente da validare in un secondo set di osservazioni, indipendente dal primo. Come d'uso, un valore di $p < 0.05$ (due code) è stato considerato statisticamente significativo.

4. Risultati

4.1 Sopravvivenza alla data di misurazione degli indici prognostici

È stata considerata una finestra temporale precedente la data di decesso compresa tra 7 e 417 giorni. In questo periodo, sono state eseguite le indagini di laboratorio che hanno permesso di calcolare i punteggi di funzionalità epatica con cadenza trimestrale. Per i pazienti con una sopravvivenza inferiore a un anno, è la data di diagnosi stessa a coincidere con la prima raccolta trimestrale dei dati. La Figura 4.1 mostra la curva di sopravvivenza a partire dalla data di calcolo dei punteggi di funzionalità epatica.

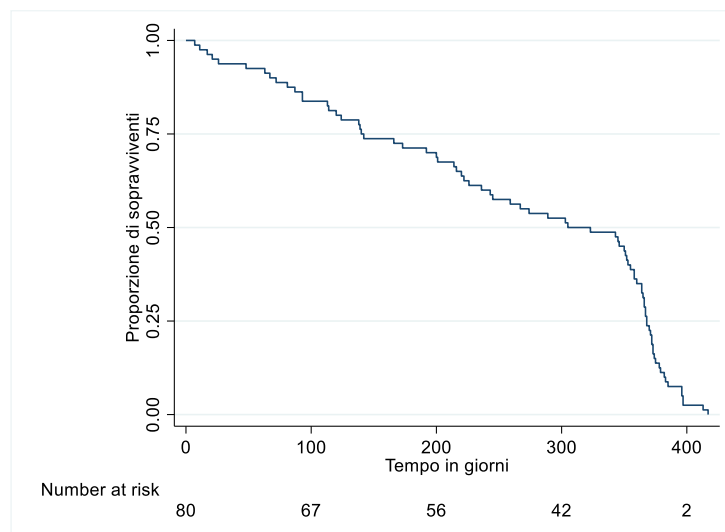


Figura 4.1 – Curva di sopravvivenza a partire dalla data di misurazione dei punteggi prognostici

4.2 Accuratezza prognostica degli indici di funzionalità epatica

Il confronto tra le aree sotto le curve ROC dei differenti punteggi di funzionalità epatica ai vari tempi ha dimostrato che, al di là di una differenza numerica sempre a favore del punteggio ALBI, non c'era una differenza statisticamente significativa tra i vari punteggi MELD nella predizione della mortalità a 90 giorni, mentre si è osservata una tendenza, rimasta al di sotto della soglia di significatività per le predizioni a 180 e a 365 giorni. Il secondo punteggio con valori numericamente più alti di AUC è risultato MELD 3.0. Per tutti e quattro i punteggi, la performance è risultata numericamente migliore nella predizione della mortalità a 180 giorni (Figura 4.2 e Tabella 4.1).

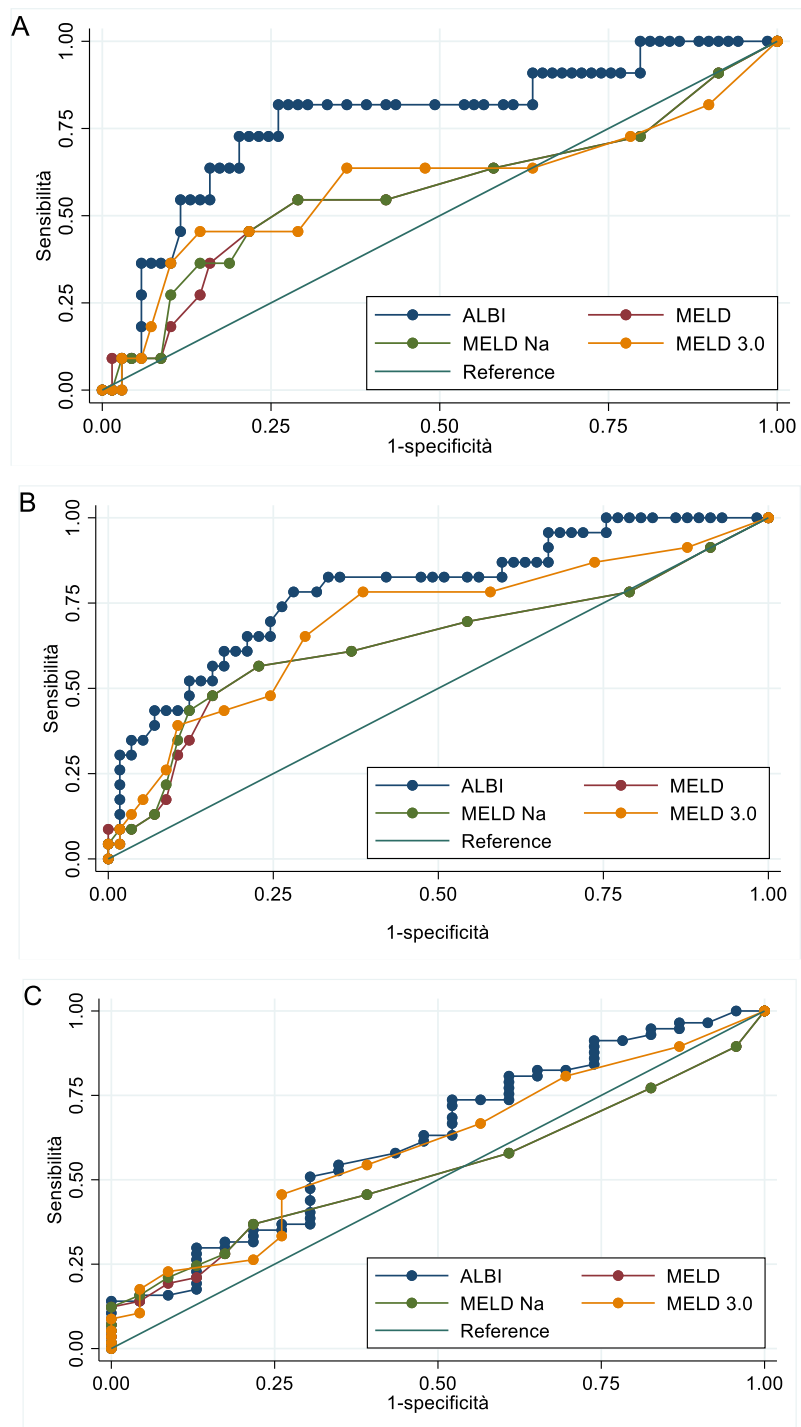


Figura 4.2 – Curve ROC dei punteggi ALBI, MELD, MELD-Na e MELD 3.0 relative alla predizione di mortalità a 90 giorni (Pannello A), a 180 giorni (Pannello B) e a 365 giorni (Pannello C).

Tabella 4.1 – Confronto delle aree sotto le rispettive curve ROC (AUC) dei punteggi ALBI, MELD, MELD-Na e MELD 3.0 relativamente alla predizione di mortalità a 90, 180 e 365 giorni.

Endpoint	Punteggio	AUC	95% C.I.
Mortalità a 90 giorni	ALBI	0.774	0.613-0.935
	MELD	0.574	0.358-0.791
	MELD Na	0.577	0.359-0.796
	MELD 3.0	0.592	0.363-0.820
Mortalità a 180 giorni	ALBI	0.790	0.677-0.901
	MELD	0.637	0.486-0.788
	MELD Na	0.640	0.489-0.792
	MELD 3.0	0.696	0.561-0.832
Mortalità a 365 giorni	ALBI	0.623	0.486-0.761
	MELD	0.528	0.398-0.657
	MELD Na	0.531	0.401-0.659
	MELD 3.0	0.596	0.462-0.731

4.3 Burden tumorale e sopravvivenza

Tra le caratteristiche del tumore alla diagnosi, quella associata in modo indipendente alla sopravvivenza osservata a partire dalla misurazione degli indici prognostici era la dimensione del nodulo tumorale maggiore, mentre il numero di noduli tumorali non raggiungeva la significatività statistica. Specificatamente, a ogni cm di incremento di dimensione del nodulo tumorale corrispondeva un aumento di mortalità del 12% (95% CI, 5-20).

Analizzando le aree sotto le curve ROC, si è osservato come la dimensione del nodulo tumorale maggiore avesse un'accuratezza prognostica maggiore a 90 giorni (AUC = 0.736) che andava in qualche modo diluendosi a 180 e 365 giorni (AUC = 0.639).

La Figura 4.3 mostra i livelli di accuratezza prognostica del parametro considerato tramite le curve ROC a 90 giorni (pannello A), 180 giorni (pannello B) e 365 giorni (pannello C):

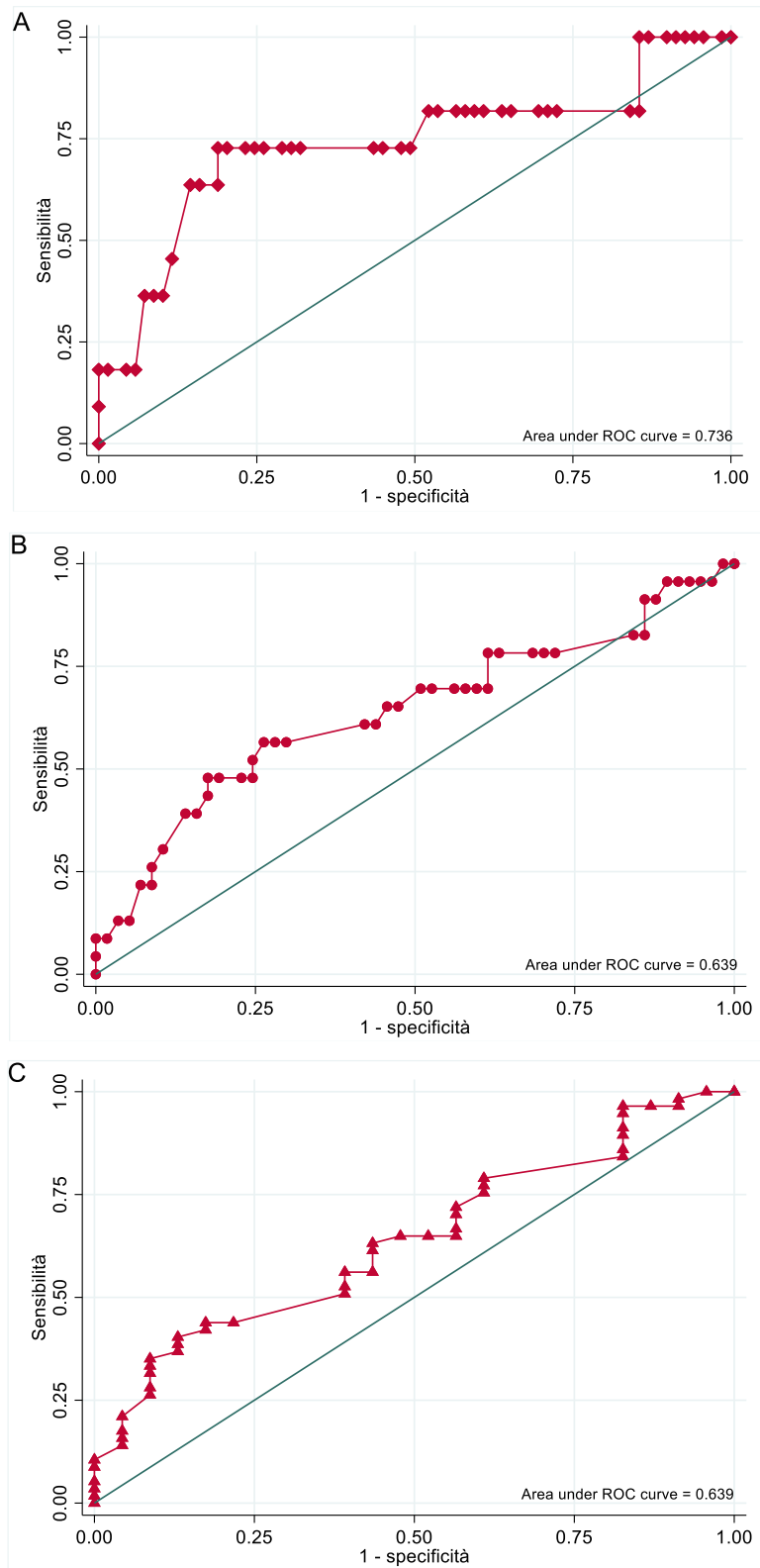


Figura 4.3 – Curve Receiver Operator Characteristics delle dimensioni massime del tumore alla diagnosi nella predizione di mortalità a 90 giorni (Pannello A), 180 giorni (Pannello B) e 365 giorni (Pannello C).

4.4 Modelli di analisi multivariata e costruzione di un indice prognostico

Successivamente si è tentata la costruzione di un indice prognostico semplice che unisse un punteggio di funzionalità epatica a un elemento del burden tumorale. La Tabella 4.2 riassume tre modelli di Cox per rischi proporzionali, costruiti aggiungendo a un set di variabili predittive (rappresentate da età alla misurazione degli score prognostici, dimensioni del nodulo tumorale maggiore, e valore del punteggio ALBI) uno dei tre modelli MELD (MELD, MELD-Na e MELD 3.0). Si può notare che le variabili predittive indipendenti risultano essere le dimensioni del nodulo maggiore (in tutti i modelli) e i valori di MELD-Na e MELD 3.0.

Tabella 4.2 – Analisi multivariata dei fattori associati a sopravvivenza nella popolazione studiata. Sono presentati tre modelli di Cox, che differiscono per il tipo di punteggio MELD.

Variabili predittive	Hazard Ratio	95% CI	p
Modello 1, Likelihood Ratio $\chi^2 = 26.09$			
Età	0.98	0.96-1.00	0.105
Dimensioni nodulo maggiore	1.17	1.09-1.25	<0.001
ALBI	1.32	0.85-2.07	0.218
MELD	1.09	0.99-1.20	0.057
Modello 2, Likelihood Ratio $\chi^2 = 27.04$			
Età	0.98	0.96-1.00	0.089
Dimensioni nodulo maggiore	1.17	1.10-1.25	<0.001
ALBI	1.25	0.79-1.98	0.339
MELD-Na	1.09	1.01-1.19	0.031
Modello 3, Likelihood Ratio $\chi^2 = 26.54$			
Età	0.98	0.97-1.00	0.113
Dimensioni nodulo maggiore	1.17	1.10-1.26	<0.001
ALBI	1.20	0.73-1.97	0.466
MELD 3.0	1.09	1.00-1.19	0.045

L'indice prognostico risulta dall'unione di due variabili, ovvero dimensioni del nodulo maggiore e valore di MELD-Na, secondo la formula, derivata dal modello 2, dove la variabile in questione (dimensioni del nodulo maggiore in cm, punteggio MELD-Na) è corretta per il coefficiente di regressione del modello (vedi Metodi, paragrafo relativo all'analisi statistica).

Di seguito è rappresentata la formula dell'indice prognostico:

$$(\text{Dimensioni del nodulo maggiore} \times 0.1822943) + (\text{MELD-Na} \times 0.0859487)$$

Un valore dell'indice prognostico ≥ 2.5 è associato a una mortalità del 58% a 180 giorni, vs. 20% per un valore < 2.5 .

La Figura 4.4 mostra la differente probabilità di sopravvivenza in funzione di questa categorizzazione ($p < 0.001$ al logrank test).

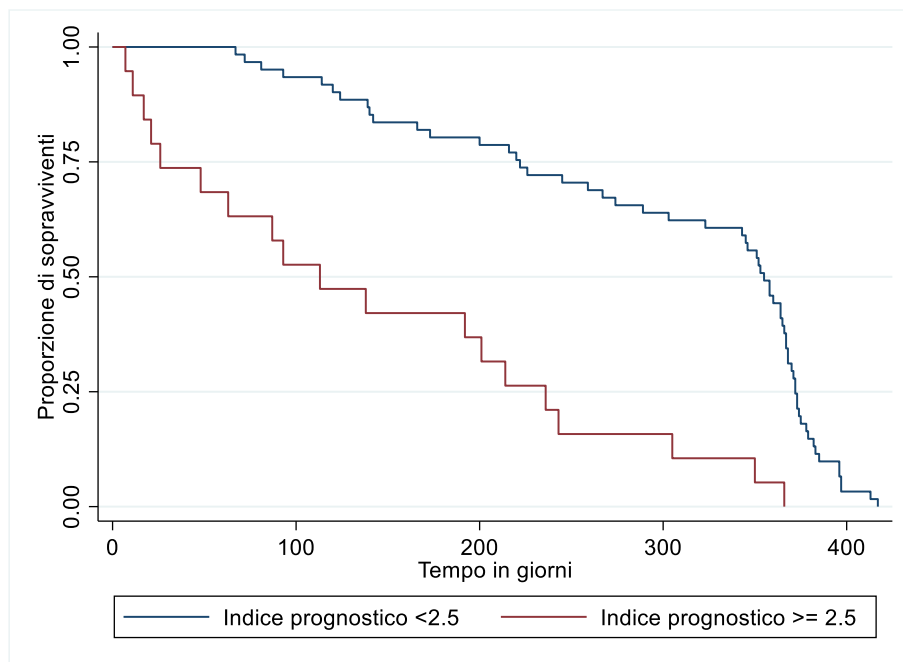


Figura 4.4 – Probabilità di sopravvivenza in funzione di un indice prognostico costruito su due variabili: dimensioni del nodulo maggiore e MELD-Na.

5. Discussione

I risultati del presente studio confermano il valore dei vari indici utilizzati nella stima della prognosi della cirrosi, senza dimostrare un chiaro vantaggio del sostituire il più semplice, l'indice ALBI (due parametri) con altri che ne combinano da quattro a sei (MELD, MELD-Na e MELD 3.0). Tutti hanno dimostrato una migliore performance nel predire la prognosi a 180 giorni dal decesso piuttosto che a tre mesi o un anno. Tuttavia, combinare il MELD Na con un dato esemplificativo del burden tumorale alla diagnosi (dimensioni del nodulo tumorale maggiore) pare essere promettente per la stratificazione prognostica dell'HCC avanzato, con possibili implicazioni cliniche. Discuterò questi risultati alla luce di quanto reperibile in letteratura su tematiche già presenti e sulla possibile applicazione futura degli elementi di novità evinti dallo studio effettuato.

5.1 Accuratezza prognostica degli indici di funzionalità epatica

L'analisi delle curve ROC ci ha permesso di confermare la validità dello score ALBI come indicatore prognostico nei pazienti con HCC, ma soprattutto ha rivelato come questo punteggio di funzionalità epatica abbia un'accuratezza numericamente superiore rispetto alle diverse versioni dello score MELD (MELD originale, MELD-Na, MELD 3.0). Il confronto tra questi test è stato oggetto di svariate analisi nella letteratura recente ma, almeno a nostra conoscenza, prima d'ora non è mai stata presa in considerazione l'ultima versione del Model for End Stage of Liver Disease (MELD 3.0). Specificatamente, in uno studio coreano basato su oltre 400 pazienti con HCC e ascite sono stati confrontati Child-Pugh, MELD, MELD-Na e ALBI, rilevando AUROC per la mortalità a un anno pari rispettivamente a 0.58 (95%CI: 0.53-0.63), 0.59 (0.54-0.64), 0.67 (0.63-0.72) e 0.61 (0.56-0.65)⁵⁵. La performance del MELD-Na risultava statisticamente superiore rispetto agli altri tre indici, un dato apparentemente discrepante rispetto al nostro. Confrontando però in maggior dettaglio questo lavoro con i nostri dati, si nota una sovrapposizione degli intervalli di confidenza che, nel nostro caso, sono piuttosto ampi per via della minor numerosità. Ci preme però sottolineare altre importanti differenze: la prima è che, nel lavoro dei ricercatori coreani, la popolazione era costituita per i ¾ di malati con HCC insorto su un terreno di epatite B, una condizione invece minoritaria nel nostro caso e possibilmente associata a un comportamento biologico differente⁵⁶. Più rilevante ancora è che lo studio, avente un disegno retrospettivo come il nostro, sia stato condotto per un follow-up mediano di 9 mesi ma massimo di circa 13 anni, essendoci dati censorizzati in circa il 15% della popolazione. Ciò pone due problemi di piena confrontabilità: 1) le aspettative di vita dei pazienti inclusi sono evidentemente molto più eterogenee rispetto alla nostra popolazione; 2) l'applicazione di una curva ROC per definire la prognosi in una popolazione con dati censorizzati pone problemi rilevanti, tanto

che in tal evenienza se ne propone in letteratura una variante ad hoc⁵⁷. Uno studio cinese ha invece analizzato CTP, MELD, MELD-Na e ALBI nella predizione della mortalità in ospedale di malati con HCC, che nel loro caso era per oltre il 90% dei casi dovuto a epatite B⁵⁸. In questo lavoro, Child-Pugh e ALBI avevano la migliore capacità predittiva, con il MELD-Na identificato quale miglior indice in presenza di ascite. La singolarità di questo lavoro, che vanta una numerosità di ben 495 pazienti, è che la mortalità in ospedale era appena dell'1% (5/495) (sic).

Nel nostro lavoro, il secondo miglior predittore è il MELD 3.0 in piena concordanza con la letteratura, che indica come quest'ultimo punteggio superi le precedenti versioni nella predizione delle patologie epatiche in fase terminale⁵¹. Questa superiorità del MELD 3.0 potrebbe essere attribuita in particolar modo all'utilizzo dell'albumina come parametro compreso nello score, oltre che la presenza del sesso come discriminante. Tenendo conto della differenza tra MELD 3.0 e le precedenti versioni dello stesso punteggio, si può vedere come questi differiscano a 180 e 365 giorni mentre a 90 giorno non si è osservata una variazione statisticamente significativa tra le diverse evoluzioni del modello MELD.

5.2 Burden tumorale e sopravvivenza

La letteratura suggerisce che la dimensione della massa tumorale influisca sulla prognosi in pazienti con epatocarcinoma, senza considerare necessariamente uno specifico stadio di malattia⁵⁹. Il nostro studio conferma quanto evinto negli studi precedenti, pur analizzando questo parametro del burden tumorale in stadio avanzato di malattia. È stato dimostrato un aumento della mortalità del 12% in maniera diretta proporzionale all'aumento di ogni centimetro di diametro del nodulo tumorale di maggiori dimensioni. Inoltre, si è visto come questo parametro acquisisca maggior accuratezza come variabile prognostica indipendente se utilizzato come elemento prognostico a 90 giorni, diminuendo la precisione nella predizione prognostica e uniformandosi a 180 e 365 giorni. A differenza della dimensione considerando il singolo nodulo tumorale, il numero di noduli tumorali non raggiunge la soglia statisticamente significativa per essere vagliato come parametro indipendente in grado di influenzare la prognosi dei pazienti. Quest'ultimo elemento del burden tumorale esaminato si trova in contrasto con studi precedenti sui fattori prognostici in pazienti con HCC⁶⁰. Una spiegazione plausibile risiede, anche in questo caso, nel timing dello studio effettuato: in letteratura il numero di noduli viene considerato come fattore prognostico influente considerando il paziente alla diagnosi mentre concentrandosi sulla fase di malattia avanzata, questo elemento potrebbe perdere di significatività a favore di altri parametri che costituiscano un rischio maggiore di diffusione metastatica della patologia o di insufficienza epatica. Un'altra considerazione che potrebbe spiegare

il dato evinto è che la coorte studiata di 80 pazienti, e nella fattispecie una percentuale ancora minore di pazienti con patologia multi-nodale, abbia prodotto un *bias* sul parametro esaminato.

5.3 Costruzione di un indice prognostico per l'HCC avanzato

Lo studio effettuato ha permesso di costruire un indice prognostico costituito da due variabili (dimensione del nodulo tumorale maggiore e MELD-Na) nella predizione della sopravvivenza di pazienti con HCC avanzato. È stato costruito unendo le due variabili indipendenti che meglio si combinavano sulla base dello studio di diversi modelli Cox per rischi proporzionali. I modelli sono stati costituiti aggiungendo a un set di variabili predittive (età, ALBI, dimensione del nodulo tumorale maggiore) ciascuna delle versioni del punteggio MELD. L'indice prognostico progettato permette di stratificare il rischio di mortalità a 180 giorni dei pazienti esaminati in due gruppi, utilizzando come cut-off di 2,5, con una mortalità del 20% per i valori minori e del 58% per quelli maggiori rispetto al valore di riferimento. Naturalmente, un siffatto marcatore necessita di una coorte di validazione, raccolta in modo prospettico: la coorte da noi studiata potrebbe rappresentare la coorte di derivazione per un simile studio. Resta il fatto che la possibilità di stratificare in modo semplice pazienti con comunque limitata aspettativa di vita su due gruppi con mortalità significativamente differente potrebbe permettere in futuro di condividere con paziente e famiglia scelte cliniche e terapeutiche in maniera più informata. Medico e paziente, ad esempio, potrebbero condividere una strategia volta a privilegiare qualità rispetto a quantità di vita, quando questa sia prevedibilmente molto scarsa.

5.4 Limiti del lavoro

Il limite dello studio svolto consiste nell'aver effettuato uno studio retrospettivo, un disegno sempre subottimale quando si tratti di analizzare la sopravvivenza di una popolazione. Questo è avvenuto a causa della mancanza degli esami laboratoristici necessari come criterio di inclusione, in quanto ci si è basati su un follow up effettuato precedentemente. Prima del 2017 gli esami ematici, di contro, non erano sempre standardizzati, venivano richiesti parametri più sulla base della situazione clinica del singolo paziente rispetto ai parametri necessari per calcolo dei punteggi in studio.

La scelta di analizzare la sopravvivenza partendo da una popolazione senza dati censorizzati, andando a ritroso nel tempo, è in un certo senso conseguenza di quanto sopra. Ci è chiaro che questo *modus operandi*, nel quale si parte dall'evento di interesse per tornare a ritroso fino al punto di partenza (nel nostro caso, la data di esecuzione del test) non è privo di rischi. Tuttavia, abbiamo cercato di limitarli riducendo il tempo di osservazione ad un ambito ristretto, il che ha impedito che le caratteristiche dei malati variassero troppo, come avviene inesorabilmente in studi analoghi condotti per molti anni o

perfino decenni⁶¹. Il potenziale vantaggio di questo approccio è che le curve ROC (che prevedono una logica binaria) possono certamente essere considerate più attendibili in assenza di dati censorizzati (*vide supra*).

Un altro aspetto di questo tipo di studio è la possibilità di aver stimato per eccesso alcune caratteristiche della coorte a causa del periodo di malattia studiato, in quanto considerata solo la fase avanzata. Nonostante ciò, è doveroso sottolineare che era necessario partire da uno studio di tipo retrospettivo per le tempistiche utilizzate, oltre al fatto che tale tipo di studio permette di avere un primo riscontro indicativo che può indirizzare gli studi futuri, soprattutto in senso prospettico.

5.5 Prospettive di sviluppo futuro

Questa indagine presenta diverse caratteristiche che potrebbero essere sviluppate in futuro. Lo studio effettuato pone le basi per applicare la stessa metodica, volta però a conseguire uno studio prospettico, con potenziali numerosi vantaggi:

- esaminare una popolazione più numerosa (ad esempio realizzando uno studio multicentrico) per avere una coorte di pazienti maggiormente significativa, integrando il lavoro di più centri;
- ampliare le caratteristiche del paziente in studio esaminando altri elementi del burden tumorale e/o altre fasi di malattia permettendo di studiare sia i pazienti sia gli indici di funzionalità epatica in modo più dettagliato;
- applicare l'indice prognostico costruito su altre coorti di pazienti per verificarne l'affidabilità e la possibilità di validazione.

6. Conclusione

In conclusione, i nostri dati suggeriscono che più che il singolo indice utilizzato per stimare la funzione epatica in pazienti con HCC avanzato, sia importante che questa stima, in tale contesto clinico, sia effettuata; differenze tra i vari indici, che pure numericamente esistono, paiono fornire un'informazione non decisiva da un punto di vista clinico. Il valore prognostico di tali popolari indici "di funzione epatica" è probabilmente migliorato dall'uso in combinazione con un marcatore del burden tumorale, l'altro elemento cruciale nella storia naturale dell'HCC. Uno studio prospettico potrebbe confermare o smentire la bontà di tale approccio, che è suggerita dai nostri dati.

Bibliografia

1. Alsebaey A, Sabry A, Rashed HS, et al. MELD-Sarcopenia is Better than ALBI and MELD Score in Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2021;22(7):2005-2009. doi:10.31557/APJCP.2021.22.7.2005
2. Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, Clark PJ, Aitken JF, Baade PD. Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:171. doi:10.3389/fonc.2020.00171
3. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: Epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12:361-373. doi:10.21037/JGO.2020.02.08
4. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(S1):4-13. doi:10.1002/hep.31288
5. Alawya B, Constantinou C. Hepatocellular Carcinoma: a Narrative Review on Current Knowledge and Future Prospects. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(7):711-724. doi:10.1007/s11864-023-01098-9
6. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
7. Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. doi:10.1136/esmoopen-2016
8. Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. The biology of Hepatocellular carcinoma: Implications for genomic and immune therapies. *Mol Cancer*. 2017;16(1). doi:10.1186/s12943-017-0712-x
9. Gilles HC, Garbutt T, Landrum J. Hepatocellular Carcinoma. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2022;34(3):289-301. doi:10.1016/j.cnc.2022.04.004
10. D'souza S, Lau KCK, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020;26(38):5759-5783. doi:10.3748/wjg.v26.i38.5759
11. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;26;33(2):e00046-19. doi:10.1128/CMR.00046-19.

12. Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol.* 2021;75(6):1476-1484. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.012
13. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14652-14659. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14652
14. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;150(4):835-853. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041
15. Wilechansky RM. Fellows' Corner. *Hepatology.* 2023;78(6):1678-1679. doi:10.1097/HEP.0000000000000620
16. Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S, Tangtawee P, Muangkaew P, Aeesoa S. Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection. *World J Clin Cases.* 2018;6(6):110-120. doi:10.12998/wjcc.v6.i6.110
17. Shen YT, Yue WW, Xu HX. Non-invasive imaging in the diagnosis of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Abdominal Radiology.* 2023;48(6):2019-2037. doi:10.1007/s00261-023-03879-0
18. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi:10.1093/annonc/mdy308
19. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
20. Mishra G, Dev A, Paul E, et al. Prognostic role of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma treated with repeat transarterial chemoembolisation. *BMC Cancer.* 2020;20(1):483. doi:10.1186/s12885-020-06806-4
21. Wu F, Sun H, Zhou C, et al. Prognostic factors for long-term outcome in bifocal hepatocellular carcinoma after resection. *Eur Radiol.* 2023;33(5):3604-3616. doi:10.1007/s00330-023-09398-2
22. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56(4):918-928. doi:10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e

23. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;32(3):679-680. doi:10.1053/jhep.2000.16475
24. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38(3):207-215. doi:10.1007/s005350300038
25. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466
26. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
27. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(SUPPL. 3):S206-S214. doi:10.1016/S1590-8658(10)60507-5
28. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(1). doi:10.1016/j.bbcan.2019.188314
29. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Surg*. 2023;158(4):410-420. doi:10.1001/jamasurg.2022.7989
30. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(1):16-24.
31. Lee CW, Yu MC, Wang CC, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: A multi-institution long-term observational study. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(5):476-492. doi:10.4240/wjgs.v13.i5.476
32. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002;235(3):373-382. doi:10.1097/00000658-200203000-00009
33. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82-89. doi:10.1002/hep.21933

34. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44-57. doi:10.1002/lt.22365
35. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-442. doi:10.1053/jhep.2003.50047
36. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
37. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1
38. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
39. Cerreto M, Cardone F, Cerrito L, et al. The New Era of Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma: From the First Line to the Optimal Sequence. *Current Oncology.* 2023;30(10):8774-8792. doi:10.3390/curroncol30100633
40. Rimassa L, Wörns MA. Navigating the new landscape of second-line treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2020;40(8):1800-1811. doi:10.1111/liv.14533
41. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-558. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151
42. Huo TI. ALBI grade as a new player in hepatocellular carcinoma. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2019;82(1):1. doi:10.1016/j.jcma.2018.07.001
43. Demirtas CO, D'alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100347. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100347.; 2021.
44. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
45. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40(6):897-903. doi:10.1016/j.jhep.2004.02.010

46. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40(4):802-810. doi:10.1002/hep.20405
47. Parikh ND, Singal AG. Model for end-stage liver disease exception points for treatment-responsive hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;7(5):97-100. doi:10.1002/cld.545
48. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006;12(6):966-971. doi:10.1002/lt.20761
49. Godfrey EL, Malik TH, Lai JC, et al. The decreasing predictive power of MELD in an era of changing etiology of liver disease. *Am J Transplant*. 2019;19(12):3299-3307. doi:10.1111/ajt.15559
50. Locke JE, Shelton BA, Olthoff KM, et al. Quantifying Sex-Based Disparities in Liver Allocation. *JAMA Surg*. 2020;155(7):e201129. doi:10.1001/jamasurg.2020.1129
51. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-1895.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050
52. Mazumder NR, Fontana RJ. MELD 3.0 in Advanced Chronic Liver Disease. *Annu Rev Med*. 2024;75:233-245. doi:10.1146/annurev-med-051322-122539
53. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
54. <https://www.maggioreosp.novara.it/download/aic3-pdta-epatocarcinoma/>.
55. Kim KM, Shim SG, Sinn DH, Song JE, Kim BS, Kim HG. Child-Pugh, MELD, MELD-Na, and ALBI scores: which liver function models best predicts prognosis for HCC patient with ascites? *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(8):951-957. doi:10.1080/00365521.2020.1788139
56. Shen C, Jiang X, Li M, Luo Y. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2). doi:10.3390/cancers15020533
57. Combesure C, Perneger T V, Weber DC, Daurès JP, Foucher Y. Prognostic ROC curves: a method for representing the overall discriminative capacity of binary markers with right-censored time-to-event endpoints. *Epidemiology*. 2014;25(1):103-109. doi:10.1097/EDE.0000000000000004

58. Liu Y, Ran L, Zhang H, et al. Comparison of Child-Pugh, MELD, MELD-Na, and ALBI Scores in Predicting In-Hospital Mortality in Patients with HCC. *Int J Clin Med*. 2023;14(03):148-162. doi:10.4236/ijcm.2023.143011
59. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12885-021-08904-3
60. Selçuk H. Prognostic factors and staging systems in hepatocellular carcinoma. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2017;15:45-49. doi:10.6002/ect.TOND16.L11
61. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. *BMJ*. 1998;317(7156):468-469. doi:10.1136/bmj.317.7156.468