

Il carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è uno dei tumori maligni più frequenti; generalmente si manifesta in fegato cirrotico. Prevale nel sesso maschile e nella età media-avanzata della vita. I virus dell'epatite B e C, alcune micotossine, la cirrosi epatica sono ben noti fattori di rischio. Il tumore si sviluppa nella maggior parte dei casi come nodo singolo. L'apporto ematico al tumore è prevalentemente o esclusivamente di tipo arterioso. La presentazione clinica della malattia è generalmente povera o confusa con la sintomatologia propria della cirrosi. Il riconoscimento è possibile con l'impiego di marcatori sierologici del tumore come alfa-fetoproteina, desgamma-carbossiprotrombina e delle moderne tecniche d'immagine. In particolare l'ecografia costituisce la tecnica di prima scelta per l'approccio al tumore; costituisce inoltre la metodica di elezione per il programma di sorveglianza dei pazienti a rischio di sviluppare l'HCC. In assenza di terapie mediche efficaci, le possibilità terapeutiche sono rappresentate dalla resezione chirurgica, dal trapianto di fegato in casi selezionati, da terapie non chirurgiche come PEI, ablazione termica a radiofrequenza, chemioembolizzazione.

Hepatocellular carcinoma

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of malignant tumor; generally it arises in cirrhotic liver. HCC is predominant in male gender and in middle-advanced age. Hepatitis B and C viruses, dietary aflatoxins, liver cirrhosis are well known risk factors. HCC generally occurs as a single nodule; tumor blood supply is mainly arterial. Clinical presentation is frequently poor or characterized by symptoms of cirrhosis. Diagnosis can be obtained by employing serum tumor markers (as alpha-fetoprotein, desgamma carbosiprotrombine) and modern imaging techniques. In particular ultrasonography represents the first choice technique for tumor diagnosis and it can be also employed for a surveillance programme of patients at HCC risk. Medical therapies are ineffective whereas useful options are surgical resection, liver transplant in selected cases, non surgical treatments as percutaneous ethanol injection (PEI), radiofrequency thermal ablation, chemoembolization.

Buscarini L. *Hepatocellular carcinoma. Trends Med 2004; 4(4):305-316.*

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
hepatocellular carcinoma
risk factors
diagnosis
treatment

Si definisce carcinoma epatocellulare un tumore che si sviluppa a partire dagli epatociti; nella maggior parte dei casi esso compare in un fegato cirrotico.

Epidemiologia

Il carcinoma epato-cellulare (per indicarlo viene comunemente impiegato l'acronimo HCC da Hepatocellular Carcinoma) è uno dei tumori più frequenti nell'uomo: il quinto tumore nel maschio, l'ottavo nella donna. Si calcola che ogni anno nel mon-

do si verifichino 500.000 nuovi casi di HCC, di cui il 40% circa in Cina. La sua incidenza varia in misura considerevole nelle diverse aree geografiche in relazione alla differenze nello stile di vita e nei fattori ambientali, per quanto non si possa escludere una predisposizione genetica. La frequenza più elevata si incontra nell'est e sud-est asiatico e nell'Africa sub-sahariana. L'incidenza di HCC in Cina è prossima a 150 casi/100.000 abitanti/anno¹; nell'Africa sub-sahariana è pari a 112,9 per i maschi; 30,8 per le femmine/



Luigi Buscarini

già *Primario della Divisione di Gastroenterologia-Ospedale di Piacenza*
Presidente Onorario della Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB)

 Strada S. Francesco
 29010 Alseno (Piacenza)
 e mail l.buscarini@vivacity.it

100.000 abitanti/anno².

L'incidenza del tumore sembra accresciuta negli ultimi vent'anni, particolarmente in aree geografiche considerate a bassa frequenza come Stati Uniti³ e Canada⁴ o intermedia come Spagna⁵. Il fenomeno è verosimilmente correlato all'aumento dei casi di HCC in pazienti con epatite cronica da virus C. Una riduzione della incidenza di HCC è segnalata invece nella popolazione infantile di Taiwan in seguito alla pratica della vaccinazione contro il virus B iniziata nel luglio 1984⁶.

Il carcinoma epatocellulare prevale nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine di circa 3:1, 4:1. Nelle aree ad elevata incidenza il rapporto maschi femmine è ancor più elevato mentre la predominanza del tumore nel sesso maschile è meno evidente negli Stati Uniti e nel nord Europa. In tre successivi rapporti sul carcinoma epatocellulare nel nord Italia è stata costantemente trovata una assoluta prevalenza di pazienti di sesso maschile (70%-77%) con età di presentazione della malattia nella sesta decade, più avanzata, cioè, che in aree a maggiore prevalenza⁷. In Giappone il tumore è infatti più frequente nella quinta decade e nell'Africa sub-sahariana addirittura nella terza decade della vita.

Fattori di rischio

Il sesso maschile e l'età avanzata sono considerati fattori di rischio per l'HCC; la predominanza dell'HCC nel sesso maschile ha suggerito un ruolo patogenetico degli androgeni; d'altra parte la assoluta prevalenza del tumore in pazienti con cirrosi epatica, dove caratteristicamente esiste uno squilibrio tra androgeni ed estrogeni con ipere-

strogenismo relativo, ha spinto ad ipotizzare la possibile promozione dell'HCC da parte degli estrogeni, anche se, recentemente, è stato dimostrato che un significativo fattore di rischio sarebbe rappresentato dall'aumento del rapporto testosterone/estradiolo⁸.

I principali fattori di rischio e gli agenti eziologici responsabili dello sviluppo di HCC nell'uomo sono rappresentati dalla infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV), dalla assunzione di micotossine (aflatossine), dalla cirrosi di qualsivoglia eziologia.

Nell'Africa subsahariana e nell'estremo oriente dove l'epatite B è endemica e l'HCC molto frequente si può riconoscere una associazione causale molto stretta tra HBV e HCC. Più della metà dei casi di carcinoma epatocellulare sono correlati ad una persistente infezione da virus dell'epatite B con una stretta associazione tra siero positività per l'antigene di superficie del virus (HbsAg) e la insorgenza di HCC. In particolare nei pazienti portatori di malattia cronica di fegato da virus B il rischio di sviluppare HCC è significativamente più alto che in pazienti senza segni di infezione da HBV. Infine la ridotta comparsa di HCC nei bambini di un'area ad elevata incidenza (Taiwan), dopo l'introduzione di un programma di vaccinazione su larga scala contro il virus B, conferma l'importanza eziologica del virus⁶. In pazienti portatori cronici di HBV è stata descritta l'integrazione nel nucleo epatocitario dei geni S, C ed X dell'HBV con riarrangiamenti, accumulo di mutazioni, delezioni del DNA⁹ e possibile attivazione di oncogeni o modificazioni a carico del "tumor suppressor gene" p53 (TP53)¹⁰:

gene preposto al controllo della proliferazione cellulare le cui alterazioni comportano accresciuto rischio di tumore.

Un secondo virus che ha notevole importanza nella carcinogenesi epatica è l'HCV, un virus a RNA la cui trasmissione avviene in misura preponderante col sangue o derivati. L'epatite secondaria si trasforma nel 50% dei casi in forma cronica capace di evolvere in un tempo di circa venti anni fino alla cirrosi. L'HCV sembra essere responsabile di circa il 25% dei casi di HCC; in Italia la positività per HCV nel siero è stata osservata in circa il 60-70% dei pazienti con HCC^{7,11,12}. Lo sviluppo dell'HCC viene verosimilmente promosso attraverso l'attitudine dell'HCV a indurre la cirrosi del fegato: la persistente proliferazione delle cellule epatiche può essere considerata una situazione preneoplastica, costituendo probabilmente il fattore chiave per la progressione all'HCC. Tuttavia intervengono verosimilmente anche meccanismi virali diretti, come la modulazione dell'apoptosi (il sistema di programmazione della morte cellulare, che svolge un ruolo importante contro le infezioni virali e contro la tumorigenesi) a livello delle cellule epatiche o la induzione di mutazioni del TP53¹³. Un ruolo accertato (ma quantitativamente meno importante di quello dei due virus ricordati) per lo sviluppo di HCC è svolto da alcune micotossine (aflatossine) che possono contaminare cereali e legumi in alcune aree dell'Africa sub-sahariana e del sud-est asiatico in relazione al clima e alle modalità di stoccaggio; dopo essere state metabolizzate nel fegato esse possono esercitare un ruolo mutageno sul DNA. In particolare è stata descritta una mutazione speci-

fica a livello del codone 249 del TP53, cui potrebbe peraltro concorrere l'HBV¹.

Come già detto la cirrosi epatica postepatitica, da alcool, da emocromatosi ereditaria è considerata un importante fattore di rischio per l'HCC; il tumore è invece una complicazione rara della cirrosi biliare primitiva, della cirrosi wilsoniana e di quella da deficit di alfa1-antitripsina (con le riserve imposte della esiguità delle serie correlate). L'impiego di estroprogestinici e di steroidi anabolizzanti è verosimilmente un fattore di rischio per il tumore, anche se i dati in proposito non sono univoci. Infine, in Africa ed Asia l'HCC è frequente in malati con una particolare sindrome di Budd-Chiari dovuta alla presenza di un diaframma fibroso della vena cava inferiore sopra o a livello dello sbocco delle vene sovraepatiche.

Anatomia patologica

L'HCC mostra una vascolarizzazione di tipo arterioso che fornisce nella maggior parte dei casi l'apporto ematico necessario alla sua crescita.

Nel fegato di pazienti con cirrosi epatica è possibile riconoscere noduli macrorigenerativi, che dal punto di vista istologico non differiscono significativamente dai circostanti noduli di rigenerazione; altre volte i noduli presentano alterazioni citostutturali (noduli displastici) sconfinanti con l'HCC fino a poter essere considerate vere e proprie lesioni di confine o addirittura contenere foci neoplastici ben definiti. Talora il focolo neoplastico si individualizza all'interno del nodo displastico (cosiddetto "nodo intra nodo") e questo aspetto può essere riconosciuto anche me-

dante tecniche d'immagine.

L'aspetto dell'HCC conclamato è variabile: in uno studio italiano su 416 pazienti consecutivi con HCC la forma più frequente risultò quella di nodulo solitario, seguito da quella multinodulare; la forma infiltrativa o quella massiva (nodo di cospicue dimensioni) costituivano una minoranza¹⁴. Le forme nodulari, molto spesso fornite di struttura capsulare, presentano una crescita espansiva, con una compressione via via maggiore del tessuto circostante. Nella forma infiltrativa, viceversa, il confine tra tessuto tumorale e non tumorale è indistinto.

Le caratteristiche istologiche dell'HCC precoce sono costituite da un incremento della densità cellulare con aumento del rapporto nucleo/plasmatico; ipereosinofilia citoplasmatica; aspetto a sottili trabecole, acinare e/o pseudoghiandolare; fenomeni di degenerazione grassa. Le forme istologiche più comuni sono quelle trabecolari a cellule moderatamente differenziate oppure quadri con aspetti pseudo-ghiandolari, spesso coesistenti con zone a struttura trabecolare.

La citologia riconosce differenti tipi di HCC: ben differenziato, moderatamente differenziato, scarsamente differenziato. Nel primo tipo la natura epatocitaria delle cellule è facilmente identificabile, ma può essere difficile cogliere la trasformazione maligna, mentre nell'HCC scarsamente differenziato la diagnosi di malignità è relativamente semplice ma si possono incontrare difficoltà nel riconoscere l'origine dello stipite cellulare.

Presentazione clinica

Attualmente i programmi di screening dei pazienti a rischio

consentono di riconoscere buona parte dei casi di HCC in una fase iniziale del tumore, in assenza di qualsiasi sintomatologia specifica; fanno eccezione le forme che insorgono in fegato normale e la rara variante fibrolamellare (anch'essa su fegato normale), che rimangono ovviamente al di fuori dei programmi di sorveglianza. Talora i pazienti lamentano una sensazione di tensione o di vago dolore all'ipocondrio destro.

Direttamente legati alla massa tumorale sono il riscontro diretto della deformità epatica o un rumore di soffio se il tumore è di grosse dimensioni e particolarmente vascolarizzato. Nella sua evoluzione l'HCC mostra la tendenza a invadere l'albero venoso portale; in misura minore quello sovraepatico e molto meno frequentemente l'albero biliare. Il coinvolgimento di un grosso ramo biliare induce ittero da stasi.

Quando la sostituzione di parenchima epatico con tessuto tumorale funzionalmente inefficace è critica la funzionalità epatica, già compromessa dalla cirrosi coesistente, mostra una progressiva depressione con i segni clinico-laboratoristici correlati: alterazione della coagulazione plasmatica; riduzione della sintesi albuminica; riduzione della capacità di captazione e dismissione della bilirubina; aumentata sensibilità ai farmaci. Altri segni riconducibili alla cirrosi scompensata (ma talora direttamente promossi dal tumore) sono quelli di ipertensione portale con splenomegalia, comparsa di circoli collaterali (di particolare rilievo clinico le varici esofagee), ascite.

Si devono anche menzionare i segni legati ad una sindrome paraneoplastica, peraltro osservabile in circa il 20% dei sog-

getti e rappresentati da diarrea, eritrocitosi, febbre, ipoglicemia. A parte tale eventualità si deve riconoscere che la sintomatologia collegata all'HCC è quanto mai variabile e facilmente confondibile con quella dovuta ad un aggravamento della cirrosi. E' quanto avveniva in epoca precografica, quando l'HCC veniva considerato una patologia infrequente: i pochi casi diagnosticati erano riconosciuti quasi sempre accidentalmente attraverso una biopsia epatica, una laparoscopia o/e l'esame autotipico; gli altri casi decorrevano misconosciuti e venivano considerati stadi terminali di una cirrosi. Chi scrive ha diagnosticato 3 casi di HCC in un periodo di 15 anni su un totale di 25.000 ricoveri in una divisione di medicina (1966-1980), pur avvalendosi della diagnostica laparoscopica e della biopsia epatica percutanea; nella stessa area geografica ha trovato 611 casi di HCC nel periodo 1981-2000 su un totale di 35.000 ricoveri in una divisione di medicina prima, gastroenterologia poi. In questo secondo periodo erta stata in-

trodotta la diagnostica ecografica.

Diagnosi

Prevede lo studio di marcatori sierologici, l'impiego di tecniche d'immagine, il prelievo di materiale citologico e/o istologico. Le strategie diagnostiche sono riassunte in tabella 1.

Marcatori sierologici

Alfafetoproteina (AFP) e desammacarbosiprotrombina (DCP) sono i marcatori di impiego più comune.

AFP: è una alfa globulina presente in elevate quantità nel siero dell'embrione, dove è prodotta dalle cellule epatiche, del sacco vitellino, del tubo gastroenterico. Entro il primo anno di vita i valori sierici di AFP rientrano nei limiti normali (≤ 20 ng/ml)¹⁵. I valori di AFP aumentano nel siero della donna durante la gravidanza; esistono peraltro casi di incremento familiare di AFP sierica in assenza di qualsiasi condizione patologica. L'AFP aumenta inoltre nel siero di pazienti con epatite acu-

ta o in corso di esacerbazione di una epatite cronica, così come in corso di cirrosi epatica o di attiva rigenerazione epatica (dopo resezione). L'AFP aumenta costantemente nel siero di pazienti con tumori germinali del testicolo mentre vengono riferiti isolati casi di elevazione dell'AFP in pazienti con tumori del tratto gastroenterico, pancreas.

L'importanza di questo antigene per la diagnosi di HCC fu suggerita per la prima volta nel 1964. La sua applicazione ha contribuito alla identificazione del tumore; la sua specificità è molto elevata, assumendo come limite diagnostico 200-400 ng/ml; la sua sensibilità è tuttavia piuttosto bassa perché i pazienti che presentano simili valori non superano il 30-40% dei casi¹⁶. Il dosaggio di AFP è comunemente utilizzato nei programmi di controllo dei pazienti a rischio per il riconoscimento precoce dell'HCC.

DCP: è una protrombina anomala per un difetto del sistema carbosilasi vitamina K dipendente proprio degli epatociti tu-

Tabella 1. Sommario delle opzioni diagnostiche per l'HCC.

Opzione	Paziente/valore diagnostico
AFP	sospetto di HCC; sorveglianza dei pazienti a rischio (°)
Ecografia	tecnica di prima scelta nel sospetto di HCC; tecnica elettiva per la sorveglianza dei pazienti a rischio: esame ogni 6 mesi insieme a dosaggio di AFP (°); riscontro di nodulo epatico con valori di AFP >200-400 ng: si può porre diagnosi di HCC
TC spirale	riscontro di nodulo epatico con AFP non diagnostica conferma di plurinodularità
RM	generalmente alternativa a TC
Biopsia	diagnosi non conclusiva mediante immagine e AFP (*)
(°) ovviamente sono pazienti a rischio di HCC (ricidiva o nuove lesioni) i pazienti trattati; il monitoraggio tuttavia prevede in questi casi cadenze e modalità differenti, peraltro tuttora non rigorosamente standardizzate	
(*) la negatività della biopsia non esclude tassativamente la diagnosi di HCC	

morali. La DCP presenta una sensibilità diagnostica inferiore a quella della AFP, in particolare nei confronti del piccolo HCC. Non viene pertanto impiegata nei programmi di controllo periodico dei pazienti a rischio per la diagnosi precoce di HCC.

Tecniche d'immagine

Le varie tecniche d'immagine comunemente impiegate, ecografia, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) hanno un ruolo importante e multiforme nell'approccio al paziente con HCC; l'angiografia ha particolare importanza nella stadiazione della malattia, in previsione di trattamenti chirurgici. Da un punto di vista strettamente diagnostico è stata invece pressoché completamente sostituita da ecografia, TC e RM. La scintigrafia è oggi riservata a situazioni particolari (ad esempio diagnosi differenziale tra HCC e angioma).

Gli obiettivi che le tecniche d'immagine comunemente impiegate consentono di raggiungere sono:

- identificazione e caratterizzazione,
- diagnosi differenziale e patologica (guidando un prelievo biotico)
- stadiazione
- guida a trattamenti locoregionali
- controllo nel tempo.

La *identificazione* significa evidenziare una massa nel fegato, stabilendone sede, dimensione, numero, aspetto. La *caratterizzazione* significa stabilire se le caratteristiche del tumore corrispondono a quelle proprie dell'HCC. La *diagnosi differenziale* consente di differenziare l'HCC

dalle metastasi o dai tumori benigni o dagli pseudotumori. La *diagnosi patologica* può essere facilmente raggiunta con un prelievo citologico e/o istologico guidato. La *stadiazione* deve stabilire se il tumore è unico o multiplo, con o senza coinvolgimento dell'albero venoso e/o biliare, con o senza metastasi linfonodali e/o a distanza. Le *terapie locoregionali*, praticate con la guida d'una tecnica d'immagine, sono rappresentate dalla iniezione intratumorale di etanolo o dalla ablazione termica. Il *controllo periodico*, infine, interessa i pazienti in previsione del trattamento (ad esempio pazienti in attesa di trapianto), quelli già trattati per il riconoscimento precoce di eventuale recidiva così come i soggetti a rischio di sviluppare il tumore.

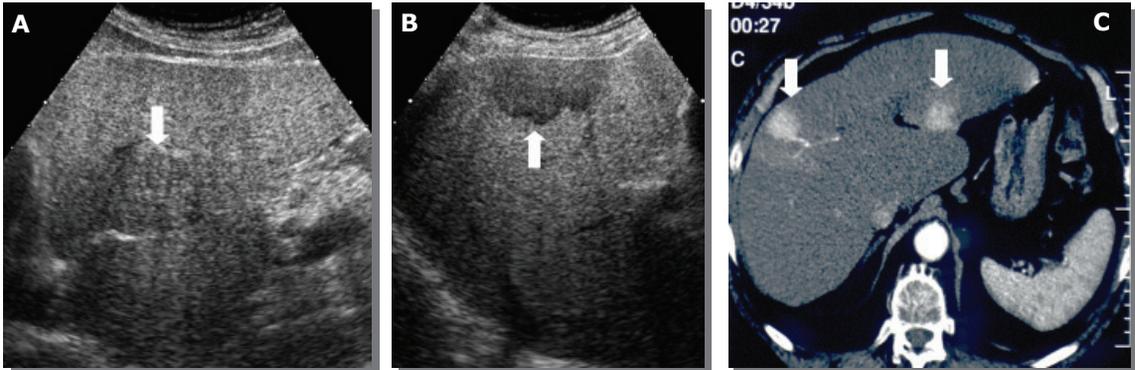
Ecografia: costituisce la tecnica di prima scelta per la sua economicità e assenza di rischio. L'esame ecografico identifica con facilità il tumore, definendone posizione e numero. Con le moderne apparecchiature la sensibilità di ecografia è molto simile a quella della TC o risonanza magnetica anche nel caso di tumori di dimensioni attorno a 1 cm. L'HCC può presentarsi come nodo singolo o con nodi multipli; talora un tumore singolo può essere accompagnato da nodulazioni satelliti, originate dal nodo principale. Le dimensioni di un singolo nodo sono quanto mai variabili: nei pazienti a rischio che entrano in un programma di screening per la diagnosi precoce dell'HCC le dimensioni del nodo sono generalmente piccole; nelle forme diagnosticate accidentalmente, sono spesso cospicue. Per la tipizzazione del nodo osservato si deve tener presente che nei paesi occidentali e nell'estremo oriente l'HCC nasce nella mag-

gior parte dei casi da un terreno cirrotico, pertanto il riscontro di un nodo epatico insieme ai segni ancillari di una cirrosi indirizza verso la diagnosi di HCC. I limiti del nodo sono ben netti ad eccezione della forma infiltrativa dove il confine del tumore non è identificabile o comunque riesce molto indistinto. Un dato importante per la diagnosi è costituito dalla ecostruttura, essendo identificabili tumori isoecogeno, iperecogeno, ipoecogeno, a ecostruttura mista. E' importante ricordare che le caratteristiche ecostrutturali sono abbastanza strettamente correlate alle dimensioni del tumore. HCC <3 cm sono in più della metà dei casi ipoecogeni anche se talora è possibile osservare un aspetto iperecogeno. Talora il tumore appare isoecogeno con alone ipoecogeno. Nei tumori a dimensioni maggiori l'aspetto è quello definito a mosaico o misto. Segni accessori importanti sono la presenza di un rinforzo acustico posteriore e la presenza di coni d'ombra laterali¹⁷ (figura 1A,B).

L'utilizzo di apparecchiature moderne dotate di Doppler pulsato, color- e power- Doppler consente di dimostrare la vascolarizzazione dell'HCC, molto ricca nella più parte dei casi e costituita da vasi irregolari con flusso arterioso ad alta velocità sistolica con bassa componente diastolica. La sensibilità diagnostica nello studio della vascolarizzazione dell'HCC è accresciuta dall'impiego dei mezzi di contrasto ecografici con buona concordanza tra immagini ottenute con power Doppler e mezzo di contrasto e immagini acquisite con TC spirale¹⁸.

Un problema importante è il riconoscimento di noduli rigenerativi, noduli displastici e piccoli HCC. Ricordando che in que-

Figura 1. HCC a doppio nodo in cirrosi epatica: A L'esame ecografico dimostra in scansione longitudinale sul lobo sn lesione focale ipoecogena (freccia) e, B, lesione ipoecogena di 4 cm (freccia) del V segmento a margini irregolari. C, la TAC dimostra intenso enhancement in fase arteriosa precoce di entrambe le lesioni (freccie).



sto senso fallisce spesso la citologia e incontra difficoltà talora non superabili perfino l'esame istologico, si intuisce che l'ecografia non abbia significative possibilità al riguardo, neppure associando la tecnica Doppler con eventuale mezzi di contrasto e lo studio della seconda armonica. Risultati migliori possono ottenersi invece mediante TC spirale e RM con contrasto, pur anticipando che viene tuttora sottolineato il limitato valore diagnostico di qualsivoglia metodica d'immagine per la identificazione-caratterizzazione di lesioni di diametro <1 cm in fegato cirrotico¹⁹.

TC: la metodica ha una elevata sensibilità diagnostica in particolare con le recenti apparecchiature di TC spirale e multislice. La sensibilità diagnostica della TC con mezzo di contrasto deriva dalla caratteristica vascolarizzazione dell'HCC, con apporto ematico prevalentemente arterioso e scarso (o assente) apporto di sangue portale. La lesione appare pertanto ipodensa nella TC di base mentre mostra una precoce presa del mezzo di contrasto divenendo iperdensa a paragone del restante parenchima (figura 1C). L'ac-

curatezza diagnostica di TC spirale per HCC è sovrapponibile a quella della TC dopo iniezione intra-arteriosa di lipiodol, che è tuttavia gravata dalla necessità di manovre invasive (cateterismo dell'arteria epatica) e può essere riservata a casi selezionati in previsione di terapia chirurgica²⁰. Il carcinoma epatocellulare con crescita di tipo espansivo presenta generalmente aspetto nodulare ipodenso con una rima maggiormente ipodensa corrispondente alla capsula; dopo iniezione del contrasto il piccolo HCC appare omogeneamente iperdenso in fase arteriosa mentre nei tumori a dimensioni maggiori possono osservarsi zone di ipodensità collegate, ad esempio, a zone di degenerazione grassa o di densità differenti per la presenza di setti.

La TC è scarsamente efficace nell'identificare nodi di rigenerazione o nodi displastici: alla TC senza contrasto i nodi appaiono ipodensi, talora marcatamente se la presenza di grasso è abbondante mentre l'impiego del contrasto non evidenzia la lesione perché la sua vascolarizzazione è prevalentemente portale così come avviene per il

circostante parenchima.

RM: la tecnica consente di identificare lesioni tumorali nel fegato come in altri tessuti in rapporto alla differente risonanza magnetica del tessuto normale e di quello patologico.

I recenti progressi tecnologici consentono la soppressione degli artefatti di movimento con acquisizione di immagini molto più nitide. La RM può essere eseguita in condizioni basali o utilizzando mezzi di contrasto, tra i quali il più noto è il gadolinio che funziona come un contrasto positivo capace di rendere meglio evidenti le lesioni più vascolarizzate, analogamente a quanto avviene in radiologia con l'uso dei contrasti iodati. L'HCC appare più spesso isointenso o ipointenso nelle immagini pesate in T1; esso può risultare iperintenso in rapporto al contenuto in grasso o in glicogeno o alla presenza di rame; appare iperintenso nelle immagini pesate in T2. La sensibilità diagnostica di RM con mezzo di contrasto (gadolinio) sembra molto buona per la identificazione di piccoli HCC, molto meno buona per le piccole lesioni premaligne-maligne. Esiste pertanto il rischio, in occasione di un trapianto, che

circa il 10% dei pazienti accetati presenti un numero di tumori superiore al limite stabilito²¹. E' però interessante ricordare che la risonanza magnetica consentirebbe la caratterizzazione dei macronodi rigenerativi (che non hanno tendenza alla trasformazione maligna) evitando il rischio di negare il trapianto ad un paziente con HCC e macronodi rigenerativi nella erronea presunzione di una sua multifocalità o viceversa di intraprendere terapie invasive ancorché inappropriate²².

Angiografia: l'introduzione diretta in arteria del contrasto consente una visualizzazione della lesione molto più netta di quanto non si ottenga con la introduzione nel circolo generale. L'HCC appare come un tumore ben vascularizzato con vasi neoformati dilatati e irregolari, una fitta rete capillare, la eventuale presenza di shunt artero-venosi. Naturalmente sfuggono alla angiografia i tumori scarsamente vascularizzati e in complesso la sensibilità diagnostica della tecnica per i tumori di piccole dimensioni non è molto elevata. L'avvento delle tecniche di diagnostica per immagine non invasive ha pertanto completamente ridimensionato il suo impiego. In pratica essa viene oggi proposta per eseguire una TC dopo introduzione di mezzi di contrasto in arteria epatica o in arteria mesenterica superiore. Nel primo caso si eseguirà una arterioTC; nel secondo caso si studierà la distribuzione del contrasto in fase portale (portoTC); infine la TC può essere eseguita vari giorni dopo la introduzione di un contrasto particolare (Lipiodol) che viene elettivamente e tenacemente captato dall'HCC. Le metodiche ricordate trovano particolare indicazione nei casi in cui sia

necessaria una stadiazione molto accurata della malattia, in previsione di un trattamento chirurgico, segnatamente di un trapianto.

A conclusione del ricordo delle principali tecniche d'immagine a disposizione si deve sottolineare che la diagnosi di HCC può essere accettata se i risultati di almeno due tecniche sono suggestivi oppure se la suggestione di una sola si accompagna a valori di AFP >200-400 ng/ml.

Biopsia percutanea

La diagnostica per immagine eventualmente associata al dosaggio di AFP consente la diagnosi di HCC in un numero elevato di casi; tuttavia non è sempre possibile distinguere lesioni benigne da lesioni maligne; esistono inoltre situazioni in cui la diagnosi deve essere formalmente documentata. Il prelievo guidato dall'ecografia (molto più raramente dalla TC) consente di ottenere nella maggior parte dei casi una diagnosi circostanziata. Si deve ricordare che, essendo la biopsia una manovra invasiva non priva di qualche rischio, essa deve essere eseguita soltanto quando ne derivi al paziente un preciso utile non altrimenti raggiungibile. Ovviamente dovrà essere ottenuto il consenso informato e controllato lo stato emocoagulativo del paziente. E' possibile eseguire il prelievo sia con ago sottile per citologia (per definizione l'ago sottile ha calibro <1 mm) sia con ago sottile per istologia; l'impiego di aghi di calibro >1 mm è infrequente. La sensibilità diagnostica del prelievo citologico è attorno al 90%; per ovviare alla difficoltà diagnostica presentata dai tumori a cellule ben differenziate può essere utile eseguire un doppio prelievo, citologico e istologico, migliorando l'af-

fidabilità della manovra²³. L'elevatissima resa diagnostica unita alla molto scarsa invasività fanno sì che tuttora alcuni Autori ne ribadiscano, nell'era dell'immagine, l'opportunità²⁴. Si deve ricordare che la percentuale di complicanze è modestissima: tra esse tuttavia deve essere attentamente considerata, prima di ogni decisione, la pur infrequente eventualità di disseminazione tumorale.

Laparoscopia

La laparoscopia che consente l'esame di larga parte del fegato è stata in passato impiegata per la identificazione del tumore e la esecuzione di una biopsia guidata e controllata²⁵; la visualizzazione del tumore è molto buona, spesso migliore che al tavolo operatorio (figure 2 e 3). Attualmente tuttavia le indicazioni sono limitate a situazioni particolari, quali correzione di falsi negativi o positivi della diagnostica per immagini e/o della biopsia. Negli ultimi anni la laparoscopia è stata tuttavia rivalutata per la esecuzione di terapie locoregionali, in particolare mediante radiofrequenza (RF)

Figura 2. L'esame laparoscopico mette in evidenza un grosso nodo superficiale di HCC del lobo sinistro. I limiti tra il tumore ed il fegato cirrotico sono indicati dalle frecce.

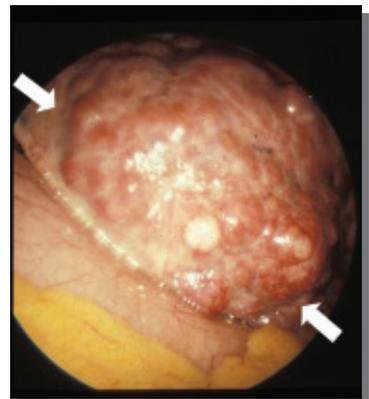
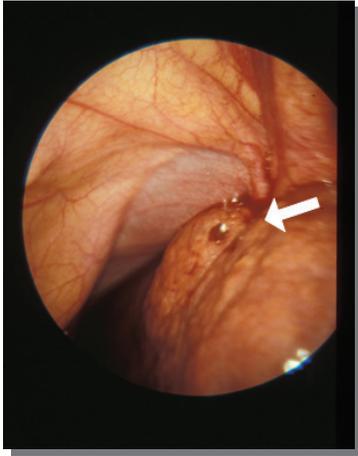


Figura 3. Biopsia sotto controllo laparoscopico. Nodo superficiale di HCC contiguo alla vena epatica. La freccia indica la cartuccia di fibrina inserita nel foro di biopsia per arrestare lo stili-cidio ematico.



come suggerito per la prima volta dallo stesso gruppo che ha introdotto nella clinica l'ablazione termica percutanea a RF²⁶.

Diagnosi differenziale

Oltre al problema dei macronodi di rigenerazione e dei noduli displastici, di cui si è già accennato, l'HCC in cirrosi deve essere differenziato sia da lesioni benigne che maligne di altra natura. Tra le lesioni benigne, è stato anche di recente sottolineato che il piccolo HCC può apparire all'esame ecografico simile all'angioma (nodulo ipercogeno). L'utilizzo di altre tecniche d'immagine ed eventualmente la biopsia possono risolvere il quesito²⁷. A proposito di lesioni maligne si deve ricordare che la presenza di metastasi in fegato cirrotico è una evenienza piuttosto infrequente; in ogni caso i segni del tumore primitivo e le stesse caratteristiche d'immagine possono condurre alla diagnosi anche se in taluni casi è indispensabile il ricorso alla biopsia. Ricordiamo infine che

in pazienti con cirrosi epatica HCV positiva oltre alla ben più frequente emergenza di HCC è stata segnalata anche quella di linfoma a cellule B, limitato al fegato²⁸.

Stadiazione

E' indispensabile per l'impostazione del programma terapeutico; si deve pertanto definire sede, dimensioni, numero dei nodi tumorali, aspetto del bordo tumorale (ben demarcato; scarsamente demarcato), invasione dell'albero vascolare e/o biliare, metastasi linfonodali e/o a distanza. La concomitanza della cirrosi impone di valutare lo stato funzionale del fegato (generalmente utilizzando la classificazione di Child), individuando anche la presenza di ipertensione portale, in particolare l'esistenza di varici esofagee. Un nuovo sistema di stadiazione, il Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)²⁹, prevede quattro stadi del tumore:

- A: con tumore unico <5 cm o a tre nodi, ogni nodo <3 cm, con conservazione dello stato funzionale epatico;
- B: con tumore multinodulare ma integrità dello stato generale e conservata funzionalità del fegato (in un gruppo di pazienti non sottoposti ad alcun trattamento la sopravvivenza a 3 anni è risultata pari a 50%);
- C: con tumore complicato da metastasi extraepatiche e/o da invasione vascolare;
- D: con tumore in fase molto avanzata e prognosi infausta a breve termine.

Poiché la trombosi portale in corso di HCC può essere dovuta invece che all'invasione tumorale alla stessa cirrosi, la diagnosi di natura del trombo (neoplasti-

co o meno) deve essere posta con sicurezza quando il dato abbia rilevanza pratica: allo scopo può essere utilizzato un prelievo citologico ecoguidato³⁰.

Il controllo dei pazienti a rischio

La conoscenza dei fattori di rischio per lo sviluppo di HCC ha consentito di identificare gruppi di pazienti per i quali poteva essere proponibile un programma di controllo periodico con l'obiettivo di una diagnosi precoce. Sul piano pratico il problema riguarda i pazienti con cirrosi epatica. Lo studio prospettico di serie di pazienti con cirrosi ha infatti dimostrato, in Italia, la comparsa di HCC in una percentuale annua variabile da 3 a 5^{31,32}. Il controllo è praticato mediante esame ecografico del fegato e dosaggio di AFP nel siero ogni 6 mesi. Adottando questa strategia il numero di pazienti avviati a terapia con intento di radicalità è più che doppio di quanto osservato in una serie di pazienti in cui la diagnosi di HCC era stata posta accidentalmente⁷. Questi dati sono confermati da un lavoro più recente che tuttavia sottolinea il rilevante impiego delle risorse economiche necessarie³³. Allo stato attuale delle conoscenze è opportuno sottolineare che il programma di sorveglianza va comunque riservato ai pazienti che, in caso di precoce riconoscimento del tumore, siano in condizioni tali da potersi avvalere di una delle terapie considerate radicali; in ogni caso pazienti stabilmente in classe C di Child debbono esserne esclusi.

Evoluzione

Gli studi eseguiti su serie di pazienti non sottoposti ad alcun

trattamento riescono spesso difficilmente confrontabili perché il reclutamento dei pazienti non ha tenuto conto né dello stato funzionale del fegato né dello stadio a cui il tumore era stato identificato. In una serie di 116 pazienti in classe A o B di Child e portatori di tumore singolo di dimensioni <5 cm la sopravvivenza a 3 anni fu pari al 26% per i pazienti in classe A di Child e al 17% per i pazienti in classi B di Child³⁴. In un lavoro più recente pazienti in stadio B del sistema BCLC raggiunsero una sopravvivenza del 50% a 3 anni²⁹. I pazienti giungono a morte generalmente per lo scompenso funzionale epatico; una complicanza temuta è costituita dalla rottura del tumore con emorragia peritoneale.

Terapia

In assenza di studi randomizzati e fra i diversi tipi di trattamento, un giudizio sulla efficacia delle singole terapie è difficile. I dati al riguardo debbono essere considerati con molta cautela e comunque i paragoni debbono farsi con il dato di sopravvivenza migliore trovato nei non trattati: 50% a tre anni²⁹. La scelta del paziente da trattare e la scelta del trattamento sono pertanto ancora oggetto di discussione. Esiste accordo ovviamente sulla astensione da ogni trattamento per i pazienti in stadio C e D della sopraricordata classificazione BCLC; esiste accordo che i pazienti allo stadio A vadano trattati con terapia potenzialmente radicale: resezione chirurgica, trapianto epatico o trattamenti ablativi percutanei (con qualche riserva da parte di taluni Autori sulla radicalità di questi ultimi); non esistono atteggiamenti univoci nei con-

fronti dei pazienti con tumore multinodulare.

Terapie mediche

Chemioterapie, antiestrogeni, antiandrogeni, interferone, somatostatina non hanno fornito risultati apprezzabili.

Resezione chirurgica

Il trattamento può essere considerato risolutivo nei rari casi di HCC su fegato normale diagnosticati in tempo utile; nei pazienti con cirrosi epatica esso è gravato da una elevata percentuale di recidive. Viene pertanto riservato a pazienti giovani, con buona riserva funzionale epatica, con tumore unico o a due nodi situati nello stesso segmento, con scarso rischio chirurgico. In questi casi selezionati i risultati ottenuti sono migliori di quelli osservati mediante trattamenti locoregionali.

Trapianto di fegato

In passato venivano ammessi al trapianto pazienti con tumore estremamente avanzato, ma il riconoscimento di risultati insoddisfacenti ha portato a rivedere questo atteggiamento. Oggi è infatti largamente condiviso un arruolamento secondo criteri restrittivi: pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata (classi B e C di Child) tali da non consentire un trattamento chirurgico di resezione; tumore singolo <5 cm oppure tumore multiplo (in questo caso sono accettati anche pazienti in classe A di Child) ma con non più di tre noduli, ciascuno con diametro <3 cm. L'età dei pazienti deve essere inferiore a 65 anni. Seguendo questa politica i risultati ottenuti sono molto buoni con una sopravvivenza a 4 anni pari al 75% e con sopravvivenza libera da malattia dell'83%³⁵.

Terapie non chirurgiche

Sono rappresentate dai trattamenti ablativi percutanei e dalla chemoembolizzazione (TACE, Transcatheter Arterial Chemo-Embolization).

Entrambi i trattamenti percutanei ablativi che sono stati più largamente impiegati, la iniezione percutanea di etanolo (PEI, Percutaneous Ethanol Injection) e la ablazione percutanea mediante ipertermia a radiofrequenza sono dovuti ad esperienze italiane.

La PEI fu proposta su una rivista internazionale per la prima volta nel 1986³⁶; il primo trattamento con ipertermia a radiofrequenza fu eseguito nel gennaio 1989³⁷. Sul significato, importanza e risultati della ablazione mediante ipertermia a RF si rimanda all'esauriente articolo di recente pubblicato su questa rivista³⁸; si sottolinea soltanto che altri mezzi utilizzati per ottenere una ablazione termica, fibra Laser o microonde non hanno tuttora raccolto esperienze significative.

Le terapie percutanee ablative sono state suggerite da alcune considerazioni:

- il rischio della resezione chirurgica in pazienti con cirrosi
- la difficoltà di avviare all'intervento di resezione un numero di pazienti in continuo aumento per la introduzione dei programmi di sorveglianza
- l'elevato numero di recidive, capaci di vanificare l'atto di resezione e i rischi collaterali.

E' viceversa sottinteso che le terapie ablative non condividono le indicazioni del trapianto di fegato.

PEI. Il trattamento viene abitualmente eseguito in sedute multiple con la iniezione di piccole quantità di alcol etilico 95% ad ogni sessione, valutando la

Tabella 2. Sommario delle opzioni terapeutiche per l'HCC.

Resezione	tumore singolo (o a due nodi stesso segmento); classe A di Child; buone condizioni generali; facile aggressione del tumore
Trapianto	età <65 anni; tumore singolo <5 cm o a non più di 3 nodi ognuno <3 cm
Terapie ablative	tumore singolo <5 cm o a non più di 3 nodi <3 cm (*); classi A e B di Child; prove di coagulazione permissive
TACE	fallimento di terapie ablative; pazienti in attesa di trapianto

(*) I risultati migliori si ottengono in tumori singoli < 3 cm.

risposta ottenuta mediante TC. La PEI, inizialmente proposta per pazienti non idonei al trattamento di resezione chirurgica viene oggi considerata una opzione terapeutica di prima scelta. Sono considerati buoni candidati pazienti in classe A o B di Child con tumore singolo inferiore a 5 cm o con tre noduli, ciascuno con diametro inferiore a 3 cm, con prove di coagulazione permissive, non indirizzabili al trapianto. Si deve sottolineare che i risultati migliori si ottengono nei pazienti con tumore singolo <3 cm: in questi casi la sopravvivenza è simile a quella della chirurgia resettiva, mentre la sopravvivenza libera da malattia è, in alcune serie migliore con l'intervento chirurgico. Per quanto riguarda la scelta tra PEI e ablazione termica a RF i dati sinora ottenuti dimostrano che la seconda ottiene un migliore controllo del tumore in un numero minore di sessioni e consente di raggiungere una sopravvivenza libera da malattia migliore di quella ottenuta con PEI³⁹.

Il problema della disseminazione tumorale è tuttora discusso per i trattamenti ablativi percutanei anche se da un punto di vista strettamente quantitativo il

fenomeno è scarsamente rilevante, osservandosi nello 0,65% dei pazienti sottoposti a PEI; nello 0,56%-0,6% nella ablazione termica a RF⁴⁰. Questi numeri sono tuttavia enfatizzati da alcune Scuole, che sconsigliano questi trattamenti nei pazienti candidati al trapianto di fegato.

TACE. Poiché l'HCC riceve in assoluta prevalenza sangue arterioso la embolizzazione dell'arteria afferente è in grado di determinare la necrosi del tumore; è possibile quindi iniettare direttamente sostanze chemioterapiche ottenendo un contatto prolungato per la riduzione del lavaggio del farmaco correlata alla embolizzazione arteriosa. Sul piano pratico i risultati ottenuti non sono particolarmente soddisfacenti, poiché la percentuale di necrosi non è elevata neppure nei piccoli tumori. Secondo dati recenti la TACE selettiva viene riservata ai casi di tumori non evidenziati dall'ecografia e a quelli da ritrattare dopo esecuzione inefficace di una terapia ablativa percutanea⁴¹. Un'altra indicazione è poi il trattamento di pazienti in lista di attesa per il trapianto onde contrastare la crescita del tumore: nel caso della TACE non si ri-

terrebbe infatti significativo il fenomeno di disseminazione di cellula tumorali, temuto invece da numerosi centri chirurgici per PEI e RF. Infine la TACE è il trattamento di elezione nei casi rottura del tumore. In tabella 2 sono riassunte le opzioni terapeutiche disponibili.

Carcinoma fibrolamellare

Viene considerato una variante dell'HCC, di incontro infrequente. La malattia si osserva generalmente in giovani adulti, in eguale misura nei due sessi. Il tumore è caratterizzato dalla proliferazione di epatociti a citoplasma eosinofilo, cui si associa abbondante tessuto fibroso; il fegato extratumorale è normale. L'AFP è caratteristicamente normale mentre utili marcatori sierologici sono rappresentati da neurotensina e transcobalamina. Quando il tumore colpisce giovani donne propone un problema di diagnosi differenziale con una lesione benigna quale l'iperplasia nodulare focale. L'evoluzione del tumore è lenta e indolente per cui la diagnosi viene generalmente posta a malattia avanzata. La terapia chirurgica è spesso risolutiva. **TiM**

Bibliografia

1. **Huang XH, Sun LH, Lu DD, et al.** Codon 249 mutation in exon 7 of p53 gene in plasma DNA: maybe a new early diagnostic marker of hepatocellular carcinoma in Qidong risk area, Cina. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 692-695.
2. **Kew MC.** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181/182:35-38.
3. **El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al.** The continuing increase in incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 138:817-823.
4. **el Saadani S, Tepper M, Mao Y, et al.** An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. *Can J Public Health* 2002; 93:443-446.
5. **Garcia-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, et al.** Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95:385-388.
6. **Lee CL, Hsieh KS, Ko YC.** Trends in the incidence of hepatocellular carcinoma in boys and girls in Taiwan after large-scale hepatitis B vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:57-59.
7. **Buscarini L, Di Stasi M, Buscarini E, et al.** Clinical presentation, diagnostic work up and therapeutic choices in two consecutive series of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1996; 53:204-209.
8. **Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, et al.** Serum testosterone: estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Research* 2000; 60:5106-5110.
9. **Jayshree RS, Shridar H, Devi GM.** Surface, core and X genes of hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma: an in situ hybridisation study. *Cancer* 2003; 25:63-67.
10. **Ding X, Park YN, Taltavull TC, et al.** Geographic characterization of hepatitis virus infections, genotyping of hepatitis B virus and p53 mutation in hepatocellular carcinoma analysed by in situ detection of viral genomes from carcinoma tissues: comparison among six different countries. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56:12-18.
11. **Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al.** Prevalence of antibodies to HCV in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2:1006-1009.
12. **Sbolli G, Zanetti AR, Tanzi L, et al.** Serum antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 1990; 30:230-232.
13. **Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D.** Apoptosis in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003; 10:335-342.
14. **Trevisani F, Saraceni P, Bernardi M, et al.** Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italian patients. Relationship with demographic, environmental, and clinical factors. *Cancer* 1993; 72:1557-1563.
15. **Abelev GI.** Alpha-fetoprotein: 25 years of study. *Tumor Biol* 1989; 10:63-74.
16. **Taketa K.** Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12:1420-1432.
17. **Buscarini L, Livraghi T.** Ultrasonography: conventional in Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.* Greenwich Medical Media ed, London 1997:81-98.
18. **Vilana R, Llovet JM, Bianchi L, et al.** Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:119-128.
19. **Gritzmann N.** Small hepatocellular carcinomas in patients with liver cirrhosis: potentials and limitations of contrast-enhanced power Doppler sonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:881-883.
20. **Nakayama A, Imamura H, Matsuyama Y, et al.** Value of lipidol computed tomography and digital subtractive angiography in the era of helical biphase computed tomography as preoperative assessment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 234:56-62.
21. **Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al.** Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examination. *Liver Transpl* 2002; 8:749-761.
22. **Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al.** Benign regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: radiologic-pathologic and clinical correlation. *Radiographics* 2002; 22:847-862.
23. **Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al.** Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: technique, diagnostic accuracy, and complication. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990; 11:344-348.
24. **Caturelli E, Ghittoni G, Roselli P, et al.** Fine needle biopsy of focal liver lesions: the hepatologist's point of view. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2):S26-S29.
25. **Gandolfi L, Muratori R, Solmi L, et al.** Laparoscopy compared with ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:508-511.
26. **Buscarini L, Rossi, Fornari F, et al.** Laparoscopic ablation of liver cell adenoma by radiofrequency electrocautery. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:68-70.
27. **Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, et al.** Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 2001; 220:337-342.
28. **Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, et al.** Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:397-405.
29. **Llovet JM, Bru C, Bruix J.** Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329-338.
30. **Dusenbery D, Dodd GD 3rd, Carr BI.** Percutaneous fine-needle aspiration of portal vein thrombi as a staging technique for hepatocellular carcinoma. Cytologic findings of 46 patients. *Cancer* 1995; 75:2057-2062.
31. **Colombo M, De Franchis R,**

- Del Ninno E, et al.** Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-680.
- 32. Imberti D, Fornari F, Sbolli G, et al.** Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:540-544.
- 33. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al.** Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48:251-259.
- 34. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al.** No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22:522-526.
- 35. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.** Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996; 14:693-699.
- 36. Livraghi T, Festi D, Monti F, et al.** US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161:309-312.
- 37. Buscarini L, Fornari F, Rossi S.** Interstitial radiofrequency hyperthermia in the treatment of small hepatocellular carcinoma: percutaneous sonography guidance of electrode needle. In: Anderegg A, Despland PA, Otto R, Henner H eds *Ultraschall Diagnostik* 91. Springer, Berlin Heidelberg New York. pp: 218-222.
- 38. Rossi S, Garbagnati F, Rosa L, et al.** Trattamento del carcinoma epato-cellulare mediante ablazione termica indotta da radiofrequenza. *Trends Med* 2003; 3:135-145.
- 39. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al.** Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state of the art. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2):S91-S97.
- 40. Buscarini E, Buscarini L.** Radiofrequency thermal ablation with expandable needle of focal liver malignancies: complication report. *Eur Radiol* 2004; 14:31-37.
- 41. Livraghi T, Meloni F, Morabito A, et al.** Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2):S98-S106.