

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E  
SPERIMENTALI

INDIRIZZO EPATOLOGIA E CHIRURGIA EPATOBILIARE E TRAPIANTOLOGICA

CICLO XXVII

**MODELLO PREDITTIVO DELL'INSUFFICIENZA EPATICA IRREVERSIBILE DOPO  
RESEZIONE EPATICA PER EPATOCARCINOMA SU CIRROSI: IL "RESECTION  
SCORE"**

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Angelo Gatta

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Umberto Cillo

**Dottorando:** Dott. Francesco Tuci



## Indice

	Pagina
<b>ABSTRACT (ITA)</b>	6
<b>ABSTRACT (ENG)</b>	7
<b>INTRODUZIONE</b>	8
<b>L'epatocarcinoma: epidemiologia e fattori di rischio</b>	8
<b>La resezione epatica nel paziente con epatocarcinoma su cirrosi epatica</b>	10
La selezione del paziente	10
<i>Valutazione del parenchima epatico</i>	11
<i>Valutazione della funzionalità epatica</i>	12
<i>Valutazione dell'ipertensione portale</i>	13
<i>Valutazione volumetrica</i>	14
Tecnica chirurgica	15
<i>Anatomia chirurgica</i>	15
<i>Tipologie di resezioni epatiche</i>	16
<i>La resezione anatomica</i>	19
<i>L'approccio anteriore</i>	19
<i>L'ecografia intraoperatoria</i>	20
<i>Il clampaggio vascolare</i>	20
<i>Laparotomia o laparoscopia?</i>	21
Principali complicanze della resezione epatica	22
<i>Recidiva di HCC</i>	22
<i>Fisiopatologia dell'insufficienza epatica postoperatoria</i>	24
<i>Rigenerazione epatica</i>	25

<i>Modificazioni emodinamiche, ischemia, sepsi</i>	26
Fattori Prognostici	28
<i>Ipertensione portale</i>	28
<i>Meld</i>	29
<i>Test al verde di Indocianina</i>	30
<i>AFP</i>	31
La resezione epatica all'interno dell'algoritmo terapeutico dell'HCC	32
<i>Algoritmi di stadiazione dell'HCC- Linee guida</i>	32
<i>Oltre le linee guida</i>	37
<b>RAZIONALE DELLO STUDIO</b>	41
<b>Esperienza del centro nel trattamento dell'HCC</b>	41
<b>PAZIENTI E METODI</b>	42
<b>Disegno dello studio</b>	42
<b>Popolazione dello studio</b>	43
<b>Endpoints</b>	44
<b>Analisi statistica</b>	44
<b>RISULTATI</b>	47
<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	47
<b>Predittori di morte precoce (&lt; 6 mesi) dopo resezione epatica per epatocarcinoma</b>	49
<b>Analisi di sopravvivenza della coorte di studio</b>	52
<b>Caratteristiche della coorte di validazione esterna</b>	54
<b>Validazione dello score e analisi di sopravvivenza nella coorte di</b>	57

**validazione esterna**

**DISCUSSIONE** 60

**CONCLUSIONE** 64

**BIBLIOGRAFIA** 65

## **Abstract (ITA)**

**Introduzione** La resezione epatica è una delle opzioni terapeutiche ad intento curativo per l'epatocarcinoma (HCC) su cirrosi epatica, ad intento radicale, con i migliori risultati in termini di sopravvivenza e recidiva di malattia, insieme al Trapianto di fegato. Il principale limite della resezione epatica è rappresentato dal rischio di insufficienza epatica postoperatoria, gravato dalla presenza della cirrosi. Il nostro intento è di realizzare uno score predittivo dell'insufficienza epatica irreversibile postoperatoria e quindi della morte precoce, che sia di aiuto nella pratica clinica per la valutazione dell'indicazione alla resezione.

**Materiali e Metodi** Lo studio è stato condotto retrospettivamente su 367 pazienti, sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma su cirrosi dal 1/01/2000 al 31/12/2013 presso il Centro di Chirurgia Epatobiliare di Padova. Attraverso una regressione logistica uni e multivariata abbiamo identificato le variabili predittive di insufficienza epatica irreversibile - morte precoce dopo resezione; con tali variabili abbiamo formulato uno score predittivo di cui abbiamo valutato la potenza prognostica della sopravvivenza a lungo termine. Lo score è stato validato con una coorte di 343 pazienti, sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma su cirrosi presso il Mount Sinai Institute di New York.

**Risultati** L'incidenza di morte precoce è stata del 10% nella coorte di studio e del 12% nella coorte di validazione. La sopravvivenza della coorte di studio e di validazione rispettivamente a 1, 3 e 5 anni è stata rispettivamente del 82% vs 85%, 57% vs 71%, 45% vs 63%. Le variabili che all'analisi multivariata sono risultate significativamente correlate con la morte precoce sono l'età ( $p= 0.0021$ ), la positività all'epatite B ( $p= 0.0151$ ), la sodiemia  $< 139$  ( $p= 0.0089$ ), piastrinemia  $< 150000$  ( $p= 0.0002$ ), l'AFP ( $p= 0.0011$ ), il MELD  $> 8$  ( $p= 0.0026$ ), il superamento dei criteri "up to seven" ( $p= 0.0016$ ) per le caratteristiche tumorali. Nella coorte di studio i pazienti con punteggio dello score ottenuto  $> 10$  avevano una sopravvivenza mediana di 32 mesi se in stadio BCLC A-0 e di 21 mesi se in stadio BCLC B-C, rispetto ad una sopravvivenza di 69 e 42 mesi per uno score  $< 10$ . Nella coorte di validazione un punteggio  $> 10$  implica una sopravvivenza mediana di 25 mesi e 14 mesi nei pazienti BCLC A-0 e BCLC B-C, rispetto ad una sopravvivenza di 120 e 63 mesi, per uno score  $< 10$ .

**Conclusioni** Lo score ottenuto ha potere predittivo di insufficienza epatica irreversibile e morte precoce dopo resezione, stimando anche la sopravvivenza a medio e lungo termine. La validazione esterna rende il calcolatore uno strumento potenzialmente utilizzabile nella pratica clinica nella valutazione dei candidati a resezione epatica per HCC su cirrosi.

## **Abstract (ENG)**

**Background and aim** Liver resection is the one of the curative therapeutic options for Hepatocellular Carcinoma (HCC) on hepatic cirrhosis, with radical intent, and the best results in terms of survival rate and HCC recurrence can be achieved compared to liver transplantation. The risk of postoperative irreversible liver failure, increased by underlying cirrhosis, is one of the principal limits of liver resection. The aim of this study is to obtain a predictive score of irreversible liver failure and early death post-hepatectomy, available for clinic practice in the assessment of HCC patients on cirrhosis that could potentially undergo liver resection.

**Materials and Methods** The study cohort included 367 patients that underwent liver resection for HCC on cirrhosis in the Padua Hepato-biliary Surgery Center from Jan.01, 2000 till Dec. 31,2013. Using uni and multi-variate logistic regression predictive variables of post-hepatectomy irreversible liver failure – early death (within 6 months from resection) were identified in order to build a predictive score; the predictive power of mid- long term survival of the score was tested. We validated the score with another cohort of 343 patients that underwent liver resection for HCC on cirrhosis at the Mount Sinai Institute of New York.

**Results** Early death rate on the study cohort was 10% and 12% in the validation cohort. 1, 3 and 5 years survival rate on study and validation cohort were 82% vs 85%, 57% vs 71%, 45% vs 63%, respectively. At multi-variate logistic regression early death correlate variables were age ( $p=0.0021$ ), positivity to hepatitis B ( $p=0.0151$ ), sodium level  $<139$  ( $p=0.0089$ ), platelets  $<150000$  ( $p=0.0002$ ), AFP ( $p=0.0011$ ), MELD $>8$  ( $p=0.0026$ ), exceeding “up to seven” criteria ( $p=0.0016$ ) for neoplastic characteristics. In the study cohort patients that obtained a score  $>10$  had a median survival of 32 months if BCLC A-0 and 42 months if BCLC B-C, versus a median survival of 69 and 42 months in patients with a score  $<10$ . In the validation cohort patients that obtained a score  $>10$  had a median survival of 25 months if BCLC A-0 and 14 months if BCLC B-C, versus a median survival of 120 and 63 months in patients with a score  $<10$ .

**Conclusion** The obtained score can predict irreversible liver failure and early death post-hepatectomy, with a mid-long term survival survey. External validation makes this score calculator a potentially available instrument for clinic practice in the evaluation of HCC candidates on cirrhosis for liver resection .

# INTRODUZIONE

## **L'epatocarcinoma: epidemiologia e fattori di rischio**

L'epatocarcinoma (HCC) è la più frequente neoplasia maligna del fegato, la sesta neoplasia per incidenza e la terza come causa di morte per cancro. Nel 2008 sono stati diagnosticati più di 700000 casi di HCC, con una incidenza mondiale, corretta per età, di 16 casi per 100000 abitanti (1).

L'HCC inoltre è la principale causa di morte dei pazienti affetti da cirrosi epatica (2).

Nella maggior parte dei casi infatti l'epatocarcinoma insorge e si sviluppa nei pazienti affetti da una malattia cronica del fegato (70-90% dei pazienti)(3). Diversi fattori di rischio giocano un ruolo nell'eziologia dell'HCC, variamente presenti nelle diverse parti del mondo. La maggior parte degli HCC (80%) insorge nell'Est asiatico e nell'Africa sub-sahariana, dove il fattore di rischio principale è l'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV), oltre all'esposizione all'aflatossina B1. Nel Nord America, in Europa ed in Giappone invece, i fattori di rischio prevalenti sono l'epatite C (HCV) e l'abuso alcolico (4). In particolare è stato osservato che l'aumento di insorgenza dell'epatocarcinoma è correlato con il periodo di diffusione dell'HCV. In Europa ed in Giappone, dove l'epatite C si è diffusa precocemente, è stato raggiunto già un plateau di incidenza, con alcune aree dove l'incidenza sta calando (5,6). In Nord America invece, dove l'HCV si è diffuso successivamente, l'incidenza dell'HCC è ancora in aumento (7,8) e l'infezione virale potrebbe anche avere un'azione sinergica con altri fattori di rischio, come la steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di HCC (4,9) ed il tasso di mortalità per tumore epatico è 5 volte più alto negli uomini con un indice di massa corporea (BMI) maggiore di 40, rispetto ai pazienti con BMI inferiore (10). Il fumo aumenta il rischio di sviluppo di epatocarcinoma, il caffè sembra avere un effetto protettivo (11,12). Il maggior fattore di rischio per

HCC è comunque l'infezione cronica da epatite B (più del 50% dei casi) (3): il rischio relativo di sviluppo del tumore è circa 100 nei pazienti HBV positivi, rispetto ai pazienti non affetti da HBV e nei pazienti HBV positivi con cirrosi epatica è ancora più elevato (3,13). Questo è dovuto all'integrazione del genoma virale negli epatociti (14, 15) con conseguente verosimile meccanismo di accumulo di danni oncogenici che portano allo sviluppo della neoplasia; l'incidenza dell'HCC infatti aumenta con l'aumento della carica virale e della durata dell'infezione da HBV (16). La diffusione del vaccino anti HBV nelle zone endemiche e l'utilizzo degli agenti antivirali con blocco della replicazione nei pazienti con malattia cronica, hanno infatti ridotto l'insorgenza dell'HCC.

Nei pazienti affetti da HCV l'insorgenza di epatocarcinoma è correlata con la progressione della malattia attiva fino ad epatite cronica prima e cirrosi successivamente. L'interruzione dell'evoluzione da infezione acuta a malattia cronica e a cirrosi, con l'uso degli antivirali dovrebbe prevenire lo sviluppo di HCC (17,18). Quando invece la cirrosi è conclamata l'utilizzo di antivirali non riduce significativamente l'insorgenza del tumore (17). L'alcol è un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma ed agisce in sinergia con le infezioni virali croniche (19). Infine la co-infezione di HIV nei pazienti affetti da HCV e HBV sembra avere un effetto progressivo sullo sviluppo della malattia cronica epatica e quando sviluppano la cirrosi hanno un aumentato rischio di sviluppo di HCC (20).

## **La resezione epatica nel paziente con epatocarcinoma su cirrosi epatica**

Nella maggioranza dei casi, l'HCC insorge in un contesto di malattia epatica cronica correlate a uno o più fattori di rischio. Il parenchima epatico sottostante mostra spesso vari tipi di cambiamenti istologici, principalmente un progressivo grado di fibrosi, ma anche infiammazione, steatosi o una combinazione di questi. Un'ampia varietà di opzioni terapeutiche mediche e chirurgiche sono attualmente disponibili per i pazienti con epatocarcinoma. Tuttavia, il trattamento curativo è spesso limitato dall'invasività del tumore, dalla presenza della malattia epatica di base così come dalla sua eziologia e gravità. La Resezione epatica rappresenta una delle opzioni terapeutiche più preziose per la cura dell'HCC. Tuttavia, vi è un importante dibattito in corso per quanto riguarda il suo posto nella gestione dei pazienti con epatocarcinoma. Da un lato, le linee guida di trattamento limitano la resezione a pazienti con funzionalità epatica conservata affetti da tumori in fase iniziale (21). D'altra parte, i centri specialistici di chirurgia epatobiliare hanno segnalato buoni risultati per i pazienti sottoposti a resezione per lesioni più avanzate, portando diversi autori a mettere in discussione le attuali linee guida terapeutiche (22).

### **La selezione del paziente**

Per i pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC, la chirurgia deve seguire due obiettivi contraddittori:

- 1 essere curativa con la resezione dei territori vascolari tumorali
- 2 preservare tanto più parenchima epatico possibile in modo da impedire l'instaurarsi di insufficienza epatica postoperatoria.

Tuttavia, sia l'esistenza di una malattia epatica sia l'estensione della resezione aumentano drasticamente il rischio postoperatorio e limitano le indicazioni per la resezione in pazienti con

insufficienza epatica grave e tumori di grandi dimensioni (23). Pertanto l'obiettivo primario del chirurgo nella selezione dei candidati alla resezione, dovrebbe essere una attenta valutazione della qualità e funzionalità del fegato ed una ragionevole indicazione oncologica.

Il fegato si caratterizza per la capacità di garantire una funzione epatica normale con un ridotto volume funzionale, ma anche per la sua unica capacità di rigenerarsi. Nei pazienti con epatocarcinoma possono essere osservati diversi tipi di modifiche parenchimali, ciascuna associata a vari gradi di gravità che influenzano notevolmente sia l'indicazione sia l'estensione della resezione. Per pianificare una procedura chirurgica in maniera ottimale è quindi fondamentale la valutazione preoperatoria della malattia epatica di base ed un accurata valutazione della funzione epatica. Questa valutazione richiede diverse valutazioni di tipo biologico, morfologico, istologico ed emodinamico ed i risultati devono essere interpretati congiuntamente, in un contesto multidisciplinare.

#### *Valutazione del parenchima epatico*

Anche se la cirrosi rimane attualmente il tipo di modificazione più frequentemente osservata istologicamente nei pazienti con HCC, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), che rappresenta la manifestazione epatica della sindrome metabolica, sta diventando uno dei fattori di rischio principali per lo sviluppo di HCC (24). Le modifiche parenchimali della NAFLD vanno dalla semplice steatosi alla steatoepatite fino alla cirrosi (25). In questo contesto, l'assenza di una severa fibrosi non riduce molto il rischio operatorio, poiché la combinazione di steatosi e infiammazione va ad influenzare la tolleranza alla resezione (26,27). E' utile quindi in certi casi eseguire una biopsia epatica preoperatoria che permette al patologo di valutare sia l'attività infiammatoria che il grado di fibrosi del parenchima epatico.

Per i pazienti affetti da epatite virale cronica, la malattia può essere valutata tramite il punteggio Metavir, che va da A0-F0 a A3-F4 (28). In questo caso, il rischio operatorio aumenta parallelamente al grado di fibrosi, con un drammatico aumento del rischio nei pazienti con cirrosi (F4). Esiste una

grossa differenza tra il grado F3 e F4, essendo quest'ultimo più frequentemente associato con ipertensione portale, nonché con un maggiore rischio di tumore multinodulare e quindi un più alto rischio di recidiva (29,30). D'altra parte, l'epatite attiva è anche riconosciuto come un fattore di rischio per l'aumento delle complicanze postoperatorie e morte dopo resezione epatica per HCC, soprattutto in caso di associati elevati livelli di transaminasi sieriche (31). Nei pazienti con sindrome metabolica, possono essere utili diversi punteggi istologici per la diagnosi di NAFLD. Il più frequentemente impiegato è il Punteggio di attività NAFLD (NAS) proposto da Kleiner et al (25). NAS include steatosi, infiammazione lobulare in e degenerazione balloniforme e ha dimostrato di influenzare sia il tasso di complicanze post-operatorie sia i tassi di mortalità dopo resezione epatica nei pazienti con sindrome metabolica (26). Più recentemente è stato proposto il Punteggio 'SAF' che si basa sulla steatosi (S), attività (A) della malattia e grado di fibrosi (F) nella malattia di base, allo scopo di valutare le lesioni epatiche nei pazienti obesi (32). Un altro strumento utile per lo studio del parenchima epatico è il fibroscan, con cui si possono eseguire misurazioni non invasive della fibrosi epatica. La sua accuratezza diagnostica per forme avanzate di fibrosi arriva fino al 90% in varie malattie del fegato tra cui l'epatite virale cronica e NAFLD. Tra i pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC, è stato recentemente suggerito che i pazienti con valori di LS 15,7 kPa sono a più alto rischio di insufficienza epatica postoperatoria (33).

#### *Valutazione della funzionalità epatica*

Nei pazienti cirrotici, la valutazione della funzione del fegato è tradizionalmente eseguita utilizzando la classificazione Child-Pugh (34). E' ormai ampiamente accettato che la resezione dovrebbe essere controindicata nei pazienti di grado C e ridotta a casi molto limitati nei pazienti di grado B (35). Anche nella specifico sottogruppo di pazienti di grado A, con funzione epatica apparentemente normale, il rischio di un intervento chirurgico al fegato è variabile e richiede più sofisticati test di funzionalità epatica quantitativi. Tra i vari metodi disponibili, la clearance al verde di indocianina (ICG) rappresenta il test più comune per predire la mortalità dopo epatectomia (36).

L'ICG è assorbito dagli epatociti ed escreto attraverso le vie biliari senza ricircolo enteroepatico. Il valore normale nei pazienti sani è di circa 10% ed il cut-off che consente di programmare con sicurezza un'epatectomia maggiore è tra il 14 e il 17% (37,38). Resezioni minori possono essere effettuate per i valori che raggiungono il 22%, epatectomie limitate per valori fino al 40% ed alcuni autori sostengono che resezioni wedge limitate laparoscopiche potrebbero essere tollerate per valori ancora più elevati (39). Il punteggio MELD è anch'esso rilevante nella valutazione preoperatoria di funzionalità epatica. Infatti, due serie retrospettive di pazienti cirrotici sottoposti a resezione per HCC, riportano che un punteggio MELD > 8-9 è associato a maggiori rischi di mortalità, morbilità e alterata sopravvivenza a lungo termine (40,41). Infine, una conta piastrinica bassa (<100x10<sup>3</sup>/mL), parametro associato con la presenza di ipertensione portale, ostacola la rigenerazione epatica (42) ed è stato dimostrato che aumenta autonomamente i tassi di complicanze maggiori, di insufficienza epatica postoperatoria e di mortalità dopo la resezione di HCC (43).

#### *Valutazione dell'ipertensione portale*

L'ipertensione portale (PH) è definita da un gradiente epatico portale (HVPG) > 5 mmHg. Per i pazienti con programma di resezione HCC, l'ipertensione portale è associata ad un maggior grado di fibrosi, un decorso postoperatorio con più complicanze inclusi i tassi più elevati di disfunzione epatica postoperatoria, ascite e aumento della mortalità, come anche un tempo di degenza più lungo (44,45). Il gold standard per la valutazione della ipertensione portale è la misura diretta trans-giugulare del HVPG, che consente anche la biopsia epatica del parenchima non tumorale. Tuttavia, siccome la valutazione trans-giugulare richiede una procedura invasiva è poco considerata nella pratica clinica per cui sono state testate una serie di tecniche di valutazione meno invasive (46). Tra queste, quella che sembra meglio prevedere l'HPVG è il modello, recentemente proposto, basato su tecnica TAC che confronta il rapporto volumetrico tra fegato e milza. (47). Le varici esofagee sono presenti nel 30-50% dei pazienti cirrotici con ipertensione portale (48,49). Le varici esofagee riflettono un certo grado di ipertensione portale per cui sono quindi considerati classicamente come

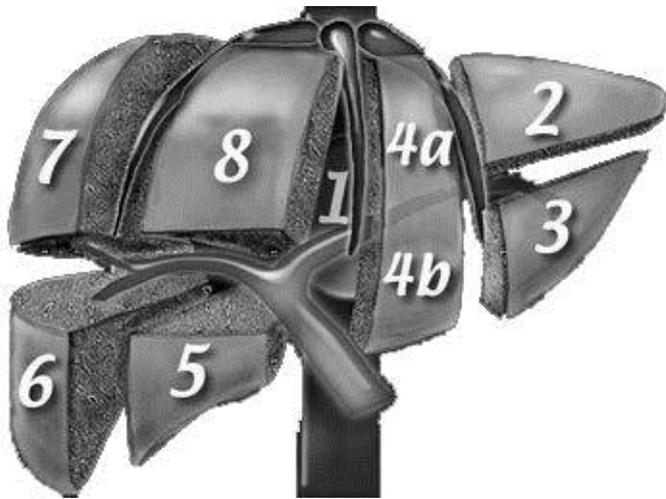
controindicazione alla resezione. Inoltre, le varici sono associate a rischio intrinseco di rottura postoperatoria che conduce alla morte nel 30% dei casi (49,50). Anche se diversi autori hanno riportato che il rischio di rottura postoperatoria potrebbe essere ridotto con un trattamento endoscopico profilattico pre-operatoriamente, è verosimile pensare di evitare una resezione maggiore nei pazienti con varici esofagee, indipendentemente dal grado. Complessivamente, anche se un certo grado di ipertensione portale può essere tollerata per pazienti con un normale test di funzionalità epatica che devono essere sottoposti a resezioni minori, la sua presenza è spesso rappresentativo di alterazioni fibrotiche parenchimali avanzate, che sono chiaramente associati con ridotta funzionalità epatica e diminuita capacità rigenerativa e dovrebbe quindi essere valutata con molta cautela.

#### *Valutazione volumetrica*

È ormai accertato che un piccolo volume epatico residuo è associato ad una peggiore funzione epatica postoperatoria e a più elevati tassi di complicazione dopo epatectomie (51) estese. Quindi, una valutazione volumetrica preoperatoria dovrebbe concentrarsi sulla quantità di fegato residuo futuro (future liver remnant: FLR) piuttosto che sulla quantità di parenchima da resecare. In questa impostazione, il FLR può essere espresso in termini di fegato totale Volume (total liver volume: TLV), il peso corporeo o di superficie corporea (52,53). Sebbene il limite di sicurezza per la FLR in pazienti con parenchima normale è circa un terzo del TLV funzionale, nei pazienti con grave fibrosi, sindrome metabolica o NAFLD dovrebbe essere preservato un FLR del 40-50% della TLV dopo importanti resezioni epatiche. In molti casi, quindi, prima di eseguire una epatectomia maggiore è auspicabile eseguire una modulazione del volume epatico attraverso l'embolizzazione della vena porta. L'embolizzazione della vena porta può essere considerato come un test di stress prezioso. Dopo embolizzazione infatti, il grado di ipertrofia del futuro residuo fegato varia ampiamente a seconda del tipo di malattia epatica sottostante (51) ed è ormai accertato che l'assenza di ipertrofia anticipata dell'emifegato non-embolizzato dopo ad una embolizzazione eseguita con

successo, è associata ad un aumento dei tassi di insufficienza epatica postoperatoria e di mortalità (54). Infine, è stato dimostrato che l'utilizzo sequenziale di una chemio-embolizzazione transarteriosa selettiva (TACE) seguita dall'embolizzazione portale ha aumentato il tasso di ipertrofia epatica (55). In caso di insufficiente ipertrofia epatica con l'impossibilità di eseguire un'epatectomia, questa ostruzione vascolare combinata del territorio tumore rappresenta un trattamento efficiente dell'HCC. Una delle principali critiche della valutazione volumetrica del fegato è l'incapacità di stratificare con precisione il necessario FLR a seconda del grado di compromissione funzionale. Un'appropriata valutazione funzionale del FLR può comunque essere realizzata con varie tecniche quali una combinazione di ICG e volumetria (56), scintigrafia GSA e TAC (57) o scintigrafia epatobiliare con TAC ad emissione di singolo fotone (58). Nonostante i loro eccellenti risultati, sia la mancanza di disponibilità che i costi lasciano ancora il loro utilizzo nel campo sperimentale.

## Tecnica chirurgica



*Fig. 1 Anatomia segmentarla del fegato*

### *Anatomia chirurgica*

L'anatomia segmentaria del fegato contempla 8 segmenti. L'emifegato di sinistra, risulta formato dai segmenti 2, 3 e 4; questo viene suddiviso a sua volta in due emisegmenti, 4a e 4b situati rispettivamente nella porzione superiore e inferiore; l'emifegato destro viene ad essere formato dai segmenti 5, 6, 7, 8.

Il segmento 1, lobo Caudato o di Spigolio, possiede un drenaggio venoso a sé stante direttamente nella vena cava.

E' stato calcolato il volume medio di ogni segmento (Tab.1); si può stimare che i segmenti di destra, singolarmente, abbiano un volume doppio (16%) rispetto a quelli di sinistra (8%) e che il 1° segmento abbia un volume pari al 4%. Questa stima volumetrica è importante per stimare la quantità di parenchima residua dopo intervento resettivo.

Tab. 1 Volumetria relativa ai singoli segmenti epatici

Segmento epatico	1	2	3	4°	4b	5	6	7	8
Volume percentuale	4%	8%	8%	8%	8%	16%	16%	16%	16%

### *Tipologie di resezioni epatiche*

Per intervento di Resezione Epatica si intende l'exeresi di una parte di parenchima epatico.

La moderna segmentazione anatomica, recentemente descritta e revisionata dal Terminology Committee of International Hepato-Pancreato-Biliary Association (59) sulla base degli studi di Coinaud e Healey (60, 61), definisce l'anatomia funzionale del fegato basata sulla distribuzione intraepatica degli elementi del peduncolo; tale suddivisione consente la realizzazione di epatectomie anatomiche con asportazione di frazioni di parenchima epatico peduncolizzate su un ilo portale, arterioso e biliare senza intaccare la vascolarizzazione del restante parenchima.

Si distinguono pertanto:

- Epatectomie Tipiche o anatomiche, interventi che comportano l'exeresi di una porzione di parenchima epatico limitato dai piani anatomo-funzionali definiti e che quindi sono costituite dall'asportazione di uno o più segmenti anatomici.
- Epatectomie Atipiche o non anatomiche, o wedge-resections o resezioni cuneiformi, interventi che comportano l'asportazione di una porzione di parenchima epatico non delimitato da piani anatomici precisi, tali resezioni sono anche dette "a la demande".

Il termine di Epatectomia Regolata sottintende un preventivo controllo vascolare sia a livello della vena Cava che degli elementi dell'ilo epatico.

I principali interventi inquadrabili nell'ambito delle resezioni epatiche possono quindi essere rappresentati da epatectomie, settoriectomie e segmentectomie, come recentemente classificate nella

Schematicamente, le resezioni epatiche possono essere così rappresentate (Fig.2, Fig.3, Fig.4)

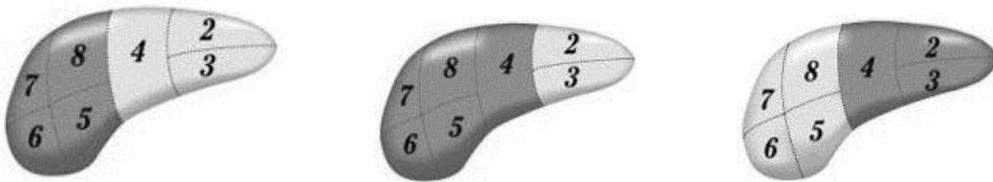


Fig.2 Epatectomia destra, Epatectomia destra allargata, Epatectomia sinistra.

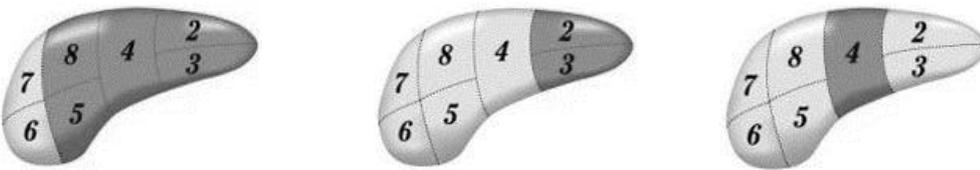


Fig.3 Epatectomia sinistra allargata, Settoriectomia laterale sinistra, Segmentectomia del 4.

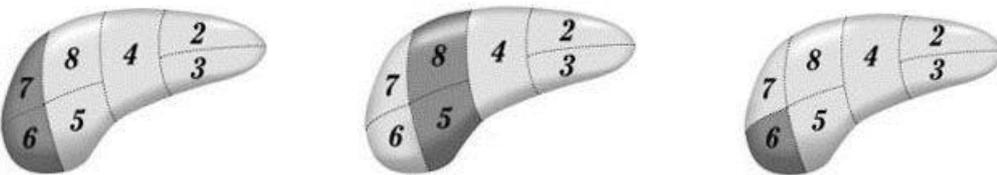


Fig. 4 Settoriectomia posteriore destra, Settoriectomia anteriore destra, Segmentectomia.

Gli interventi di segmentectomia possono riguardare qualunque segmento e possono essere combinati fra loro in bi- e tri-segmentectomie.

Una resezione viene solitamente definita “maggiore” quando comporta l’exeresi di due o più segmenti.

#### *La resezione anatomica*

Poiché l’HCC ha una propensione per l’invasione vascolare e metastatizza attraverso il sistema venoso portale (62), il razionale per eseguire una resezione anatomica è quello di rimuovere il parenchima adiacente al tumore insieme con i suoi affluenti portalari al fine di eradicare anche eventuali emboli vascolari microscopici e noduli satellite. Le resezioni anatomiche non aumentano il rischio operatorio, ma possono migliorare la sopravvivenza solo nei tumori tra 2 e 5 cm (63, 64). Sotto queste dimensioni, il rischio di diffusione è infatti trascurabile ed hanno simile efficacia le terapie ablative locali (65). Nei tumori di dimensioni più grandi invece, la maggioranza dei pazienti presenta un’invasione vascolare macroscopica o noduli satelliti, che probabilmente controbilancia l’effetto del tipo e dell’entità dell’epatectomia. In caso di tumori centrali con territorio vascolare indefinito, un margine di 2 cm è associato a tassi di recidiva minore e dovrebbe essere sempre raggiunto (66).

#### *L’approccio anteriore*

Per grandi HCC, le tecniche convenzionali di solito richiedono una mobilitazione del fegato ed una energica retrazione per consentire il dominio della lesione. Questo può portare a una maggiore perdita ematica, la compressione di entrambi i lobi epatici e la diffusione del tumore. In questi casi utilizzare l’approccio anteriore porta ad una limitata manipolazione della porzione del fegato ospitante il tumore, attraverso un’iniziale controllo del flusso vascolare, seguito da una transezione parenchimale lungo la superficie anteriore della vena cava inferiore, il controllo delle sovraepatiche ed infine la mobilitazione del fegato destro (67). Ci sono studi che dimostrano che per tumori > 5 cm l’approccio anteriore ha permesso di limitare le perdite ematiche e migliorare la sopravvivenza

globale (68). In questo contesto la “hanging manoeuvre” facilita il suo utilizzo nei piani parenchimali più profondi (69).

### *L'ecografia intraoperatoria*

L'ecografia intraoperatoria (IOUS) con color Doppler è di valore inestimabile per la resezione epatica. Da un lato, l'ecografia permette di localizzare con precisione i tumori e il loro rapporto con i vasi intraepatici, ed aiuta a rilevare altri eventuali noduli o trombi tumorali. Inoltre l'utilizzo di ecografia con mdc con micro-bolle fornisce informazioni aggiuntive relative alla vascolarizzazione tumorale, che possono essere utili per la caratterizzazione di piccole dimensioni (<1 cm) noduli (70). Dall'altro lato l'ecografia facilita la resezione epatica poiché rende più precisa la linea di transezione parenchimale garantendo un margine adeguato senza tumore adeguato; recentemente è stata dimostrato che l'ecografia guidata dalla compressione digitale ha dimostrato di essere di aiuto nell'eseguire resezioni anatomiche (71).

### *Il clampaggio vascolare*

Sia le perdite ematiche che le trasfusioni di sangue sono associate ad una morbilità postoperatoria e ad una recidiva di HCC (72); per tale motivo i chirurghi sono concentrati sul limitare la quantità di perdita di sangue durante la resezione. Il clampaggio del peduncolo epatico rappresenta la manovra più frequentemente utilizzata per limitare l'emorragia. In pazienti cirrotici con buona funzione epatica, si è ormai stabilito che il clampaggio ilare di 15 minuti alternato a 5 min di “sclampaggio” può essere ripetuto in modo sicuro per un massimo di 90 min (73). Diverse altre strategie sono state sviluppate per ridurre la perdita di sangue compreso il clampaggio isolato della vena cava inferiore (74) ed il mantenimento di una bassa pressione venosa centrale durante la resezione (75) ma esse non devono impedire al chirurgo di poter utilizzare il clampaggio dell'ilo in situazioni difficili.

### *Laparotomia o laparoscopia?*

Attualmente, la laparotomia rimane il metodo più utilizzato per i pazienti con HCC e l'incisione sottocostale bilaterale è l'incisione standard per la resezione epatica in pazienti cirrotici. Attualmente la resezione laparoscopica rappresenta a malapena il 10-20% di tutte le resezioni epatiche. In effetti, le preoccupazioni iniziali per quanto riguarda la sicurezza dei pazienti e la possibilità di raggiungere un adeguato risultato oncologico hanno a lungo limitato lo sviluppo di questo approccio ed è solo di recente che il suo utilizzo ha iniziato a farsi accettare. Nei pazienti con HCC, l'approccio laparoscopico sembra essere sicuro e riproducibile, con una riduzione delle perdite ematiche, la durata di clampaggio, le complicanze postoperatorie e l'ascite (76,77). Da un punto di vista oncologico, l'approccio laparoscopico prevede inoltre risultati simili a lungo termine rispetto alla laparotomia (76,77). Recentemente è stato proposto un nuovo approccio che permette di eseguire l'epatectomia destra laparoscopica senza la mobilitazione del parenchima, limitando la perdita di sangue e complicanze postoperatorie (78). Inoltre, questo cosiddetto 'approccio caudale' può essere eseguito con successo dopo sequenziale TACE-PVE e potrebbe quindi essere utile ad espandere in modo sicuro le indicazioni di resezione maggiore laparoscopica per HCC. Complessivamente, anche se sia le resezioni anatomiche dei segmenti posteriori che la necessità di ricostruzione vascolare possono ancora essere considerate controindicazioni tecniche relative all'approccio laparoscopico, riteniamo che la laparoscopia dovrebbe essere tentata quando possibile nelle situazioni rimanenti.

## **Principali complicanze della resezione epatica**

La resezione epatica per HCC comporta un rischio non trascurabile di complicanze postoperatorie legate alla frequente coesistenza di una malattia epatica sottostante. Attualmente, la classificazione Dindo-Clavien (79), che classifica le complicanze post-chirurgiche dirette o indirette entro i primi 90 giorni in una scala da 0 (nessuna complicanza) a 5 (morte postoperatorio), permette la valutazione riproducibile della gravità delle complicanze postoperatorie, indipendentemente dalla loro natura e ha guadagnato un largo consenso. In questa impostazione, le complicanze minori sono comprese nei gradi 0-2, mentre dal grado 3 al 5 sono comprese le complicanze definite maggiori.

Complicazioni frequenti e pericolose per la vita seguenti resezione epatica per HCC  
Le complicanze post-operatorie più frequentemente osservate dopo resezione per HCC su cirrosi includono lo sviluppo di ascite nel 15-30% dei pazienti (80,81), complicanze polmonari come versamento pleurico sintomatico, polmonite, atelettasia ed embolia polmonare in 22-50% dei pazienti (80,82) e fistola biliare in 6-13% dei casi (80,83). Al contrario, complicanze con immediato pericolo di vita, come l'insufficienza epatica, emorragie e la trombosi della vena porta hanno una frequenza minore, ma non trascurabile, in particolare l'insufficienza epatica irreversibile post-operatoria che rappresenta la complicanza più temibile della resezione epatica nel cirrotico.

Altra importante fattore che riduce l'efficacia della resezione epatica è la recidiva tumorale dopo resezione.

### *Recidiva di HCC*

La recidiva tumorale dopo resezione epatica è di circa l'80% a 5 anni (84). E' stato stabilito un arbitrario cut-off di 2 anni per distinguere la recidiva precoce e tardiva.

Da un lato ci sono le recidive precoci che di solito sono causate da disseminazione di micro-metastasi dalla lesione iniziale e rappresentano approssimativamente i due terzi di tutte le recidive

(85). I fattori di rischio per una recidiva precoce includono le caratteristiche di aggressività del tumore:

- Dimensioni
- invasione microvascolare
- satellitosi
- livello di alfa fetoproteina (AFP)

Un altro fattore di rischio per una recidiva precoce risiede nell'utilizzo di resezioni non anatomiche, sottolineando l'importanza della scelta della tecnica chirurgica. La resezione epatica anatomica, con l'asportazione dell'intero segmento anatomico interessato dal tumore, è infatti da preferire quando possibile, a causa della tendenza dell'HCC ad invadere il sistema venoso portale. E' comunque controverso in letteratura il ruolo del tipo di resezione. La resezione non anatomica offre un'importante possibilità di risparmio di parenchima residuo, specialmente nei pazienti con disfunzione epatica; inoltre per alcuni autori, tale tecnica è anche associata a minori complicanze postoperatorie (86). La resezione epatica anatomica potenzialmente rimuove le localizzazioni non visibili di cancro, incluse le metastasi portali ed i noduli satelliti. La maggior parte dei dati in letteratura suggerisce che una resezione anatomica è associata con una migliore sopravvivenza ed un minor tasso di recidiva, anche se la maggior parte di questi dati sono retrospettivi ed è possibile che i pazienti sottoposti a resezione anatomica fossero quelli con miglior riserva epatica (87-88).

Le recidive sono invece definite tardive quando compaiono più di due anni dopo la resezione del tumore primario e per la maggior parte consistono nello sviluppo di una neoplasia de novo. I fattori di rischio associati ad una recidiva tumorale tardiva sono:

- la presenza di una sottostante cirrosi o di un'epatite attiva
- l'invasione vascolare
- la presenza di un HCC indifferenziato o poco differenziato
- la multinodularietà (85)

Più recentemente è stata proposta l'analisi di molecular signature per definire il rischio di recidiva nel fegato cirrotico (89) ma questo approccio richiede ancora una validazione prima di poter essere usato.

Sono stati proposti diversi criteri per la stadiazione dei noduli di HCC, per poter prevedere la recidiva post trattamento; in particolare ricordiamo i criteri di Milano (90), basati sulle caratteristiche dei tumori, ormai utilizzati a livello internazionale come criteri di selezione dei pazienti per il trapianto di fegato ed inseriti all'interno dell'algoritmo BCLC (91). In seguito, in base ad un'analisi su pazienti trapiantati in 36 centri per HCC oltre i criteri di Milano, venivano proposti i criteri "up to seven"(92): (7= come somma del diametro del tumore più grande + il numero delle lesioni), come possibile allargamento dei criteri di Milano in assenza di invasione vascolare microscopica.

### *Fisiopatologia dell'insufficienza epatica postoperatoria*

L'insufficienza epatica post resezione è la principale e più grave complicanza che può seguire ad un intervento chirurgico sul fegato: è strettamente correlata con la quota di parenchima residuo (estensione della resezione) e la sua funzionalità.

Anche se molti autori hanno proposto diversi caratteri clinici e biochimici per definire dall'insorgenza questo complesso sindromico, manca una definizione standardizzata.

Recentemente è stato proposto il cosiddetto "Criterio 50-50" che prevede il controllo in 5<sup>a</sup> giornata post-operatoria dei valori di PT e Bilirubina Totale, quale indice della funzione epatica residua. Un PT inferiore al 50% e Bilirubina superiore a 50 µmol/L sono considerati criteri di alto rischio per lo sviluppo di insufficienza irreversibile (93). Alcuni autori hanno però suggerito come tali valori possano essere falsati da alterazioni ematiche secondarie ad emotrasfusioni; per tale motivo è stato proposto di elevare i valori a INR>2 e Bilirubina Totale > 7 mg/dL (circa 120 µmol/L) (94).

La disfunzione d'organo è "globale" e si verifica la riduzione sia delle capacità di sintesi che metaboliche con le il manifestarsi di ittero, coagulopatia, encefalopatia ed ascite.

Il quadro clinico che evolve dal "liver failure" si caratterizza per un progressivo scadimento delle funzionalità di altri organi, soprattutto per accumulo di metaboliti (Bilirubina), per l'insorgenza di complicanze (emorragia, infezioni ad evoluzione settica, insufficienza renale) tanto che la patologia di un organo diviene causa di letale patologia dell'organismo. Si tratta di una eventualità che incide pesantemente sulla morbilità e la mortalità delle resezioni epatiche, oltre che sui costi del prolungato ed intensivo trattamento che è necessario attuare.

### *Rigenerazione epatica*

Il corpo umano risponde ad un'epatectomia parziale con un iperplasia del parenchima epatico rimanente (95,96,97,98). Le strutture anatomiche di un fegato che è stato sottoposto ad una resezione epatica sono infatti diverse da quelle di un fegato normale. Il processo di rigenerazione epatica viene iniziato dalla replicazione di vari tipi di cellule intraepatiche, seguita dal loro incremento dimensionale. Nell'uomo la replicazione degli epatociti inizia 1 giorno dopo l'esecuzione di un'epatectomia maggiore, mentre la replicazione delle cellule di Kupffer e dell'epitelio biliare è ritardata di qualche giorno. Completata la replicazione segue una crescita delle dimensioni cellulari. L'inizio della rigenerazione epatica e la sincronizzazione tra le varie crescite cellulari dipende dall'estensione della resezione e dal tipo di danno parenchimale: dopo una resezione di oltre il 70 % del parenchima epatico, possiamo osservare in replicazione fino al 90% degli epatociti (97,98).

Il processo che promuove la rigenerazione epatica coinvolge mediatori simili a quelli coinvolti nell'infiammazione acuta. Gli epatociti, che normalmente sono in fase quiescente (fase cellulare 0), dopo la resezione epatica sono stimolati ad entrare nella fase 1 del ciclo cellulare. Il TNF- $\alpha$  e l'IL-6 sono le prime citochine, prodotte principalmente dalle cellule del Kupffer, che stimolano gli epatociti ad iniziare il ciclo cellulare; l'aggiunta di fattori fitogeni come TGF- $\alpha$ , EGF ed il fattore di

crescita epatocitaria, promuovono il processo rigenerativo cellulare e la fase S cellulare dell'epatocita. L'integrazione di questi ed altri segnali cellulari promuovono una piena e sincronizzata rigenerazione epatica. Il fallimento dell'attivazione di tale cascata di segnali provoca invece il fallimento della rigenerazione, un inadeguato compenso volumetrico del fegato, con i relativi segni clinici di insufficienza epatica.

La fine del processo di rigenerazione epatica sembra essere controllata dall'azione del TGF- $\beta$  e da altri membri della famiglia delle attivine.

Due recenti lavori danno un ulteriore contributo alla conoscenza del processo di rigenerazione epatica. Il primo (99) mostra il ruolo critico delle piastrine, che trasportano nella circolazione ematica la serotonina, un neurotrasmettitore che sembra essere un fattore mitogeno essenziale per il meccanismo di rigenerazione epatica. Lo studio dimostra che topi mancanti di triptofano idrossilasi 1, quindi mancanti di serotonina nel circolo periferico, hanno una ridotta rigenerazione dopo resezione epatica.

Il secondo (100) studio sperimentale sugli animali mette in evidenza la correlazione di un alto livello di acidi biliari con una completa rigenerazione, mentre la presenza di un basso flusso biliare porterebbe ad una ridotta replicazione epatocitaria.

#### *Modificazioni emodinamiche, ischemia, sepsi*

Se il parenchima residuo dopo resezione epatica è abbastanza per supportare le funzioni dell'organismo la rigenerazione epatica, o la mancanza di essa, non hanno nessun impatto sulle funzioni vitali (101). Sotto una certa soglia il parenchima epatico non è più capace di supportare un'adeguata rigenerazione per cui si ha un'insufficienza epatica. Molti meccanismi (fisiologici ed emodinamici) entrano in gioco come conseguenza della perdita di parenchima funzionante dopo resezione e la rottura dell'equilibrio di tali meccanismi, porta all'incapacità di una rigenerazione del parenchima.

La riduzione della massa epatica infatti, porta ad una riduzione della capacità vascolare con diminuzione del flusso portale, aumento delle resistenze arteriose ed un aumento della pressione portale. Tale aumento di pressione agisce a livello del flusso sinusoidale epatico provocando uno stress meccanico a carico degli epatociti (shear stress) che normalmente è uno dei fattori stimolanti la rigenerazione epatica. Nel fegato cirrotico in cui si ha fibrosi a livello degli spazi portali, lo shear stress è diminuito a causa del danneggiamento delle membrane sinusoidali, con conseguente riduzione della rigenerazione. Quando però tale pressione aumenta troppo, nel caso di una resezione troppo estesa e nel caso di un paziente cirrotico con già un'ipertensione portale, lo stesso shear stress provoca collasso del microcircolo ed una conseguente necrosi epatocitaria. Tali osservazioni sono state studiate nella sindrome da small for size nel trapianto, dove sono stati ritrovati severi danni ischemici con congestione sinusoidale in associazione ad aumentate pressioni portali.

Tentativi di riduzione della pressione portale sono la splenectomia e gli shunt porto-sistemici.

Un altro fattore di particolare rilevanza è l'ischemia intra e postoperatoria. Sono state adottate diverse tecniche nelle resezioni epatiche per aiutare a ridurre le perdite di sangue intraoperatorie. La manovra di Pringle (clampaggio dell'ilo epatico intermittente o continuo) o il clampaggio vascolare totale (Pringle e clampaggio della cava sopra e sottoepatica) sono stati largamente usati nella chirurgia resettiva epatica per avere un controllo del campo operatorio. Il fegato sano sembra essere molto tollerante a periodi di ischemia anche prolungati, mentre il fegato cirrotico è evidentemente più danneggiato da tali manovre. Inoltre l'occlusione del flusso vascolare epatico col clampaggio, può favorire la traslocazione batterica intestinale e la sepsi e contribuisce all'ipotensione intra o peri-operatoria, fattori che insieme al danno ischemico, sono legati all'insufficienza epatica postoperatoria.

La sepsi inoltre può prolungare l'ischemia del parenchima, aumenta la concentrazione di endotossine nel circolo sanguigno ed inibisce il funzionamento delle cellule del Kupffer; queste ultime, già ridotte di numero dopo una resezione epatica, sono importanti componenti dello stimolo

iniziale alla rigenerazione epatica oltre ad essere le responsabili della attività immunomeidata del fegato contro le tossine circolanti.

Nei pazienti con fegato cirrotico quindi, il danno parenchimale già presente, porta ad una maggior sensibilità al danno da ischemia-riperfusion e ad una inibita capacità rigenerativa degli epatociti, rendendoli più a rischio di sviluppare insufficienza epatica postoperatoria.

Altre importanti condizioni predisponenti oltre la cirrosi, a sviluppare l'insufficienza epatica dopo resezione, in questa sede non approfonditi, sono: l'età, la colestasi, il danno epatico da chemioterapia, la steatosi e i sanguinamenti intraoperatori.

### **Fattori prognostici**

Sono stati fatti molti studi per individuare i fattori prognostici dell'insufficienza epatica postoperatoria, valutando le caratteristiche del paziente e della epatopatia di base e considerando ovviamente che un fattore determinante è il tipo di resezione epatica eseguita.

#### *Iperensione portale*

Bruix e la scuola di Barcellona dimostravano che di 44 parametri clinici, analitici ed emodinamici presi in considerazione nello studio di 29 pazienti cirrotici resecati per HCC, solo il gradiente sovraepatico-portale (HVPG) si correlava con significativamente con l'outcome ( $P = 0,0001$ ). I valori pre-operatori di HVPG dei pazienti che sono poi andati incontro a scompenso epatico postoperatorio erano più alti di quelli misurati nei pazienti che invece hanno tollerato bene l'intervento ( $13.9 \pm 2.4$  e  $7.4 \pm 3.5$  mmHg rispettivamente); gli autori hanno dimostrato che un gradiente sovraepatico-portale superiore a 10 mmHg, indice di ipertensione portale significativamente aumentata, è associato ad un outcome peggiore; in particolare la sopravvivenza si riduce del 20% passando da una ipertensione normale/minima ad una clinicamente rilevante (gradiente pressorio venoso epatico  $> 10$  mmHg). (102)

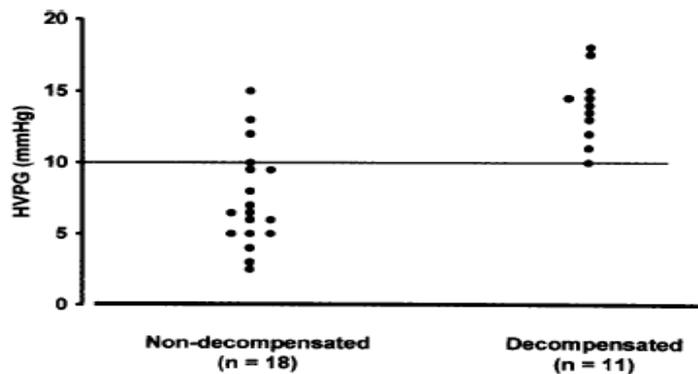


Fig. 5: Valori dei gradienti pressori venosi epatici (HVPG) in pazienti senza (a sinistra) e con (a destra) insufficienza epatica post-resettiva. (da Bruix et al. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1018-22).

Dal grafico (Fig.5) risulta evidente come valori di HVPG > 10 mmHg siano strettamente correlati con lo sviluppo di insufficienza epatica post-resettiva.

### Meld

Cucchetti et al. ha correlato il MELD con la prognosi post-epatectomia (40). In uno studio retrospettivo su 154 pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC l'analisi ha identificato un valore di MELD maggiore o uguale a 11 come miglior cut-off per predire il potenziale sviluppo d'insufficienza epatica post-operatoria. Questo lavoro ha dimostrato che i pazienti possono essere divisi, a seconda dell'outcome post operatorio, in 3 gruppi (MELD <9, tra 9 e 10, >10), con significative differenze di mortalità, complicanze e ricovero ospedaliero.

Lo stesso gruppo in un successivo studio (103) ha esplorato la possibilità di indicare la massima estensione dell'epatectomia per epatocarcinoma su cirrosi con il minor rischio di insufficienza epatica postoperatoria irreversibile, basandosi sui dati preoperatori. Da tale studio si è evidenziato

un possibile algoritmo per la selezione dei candidati per i vari tipi di resezione epatica, in base al MELD ed alla sodiemia (Fig.6).

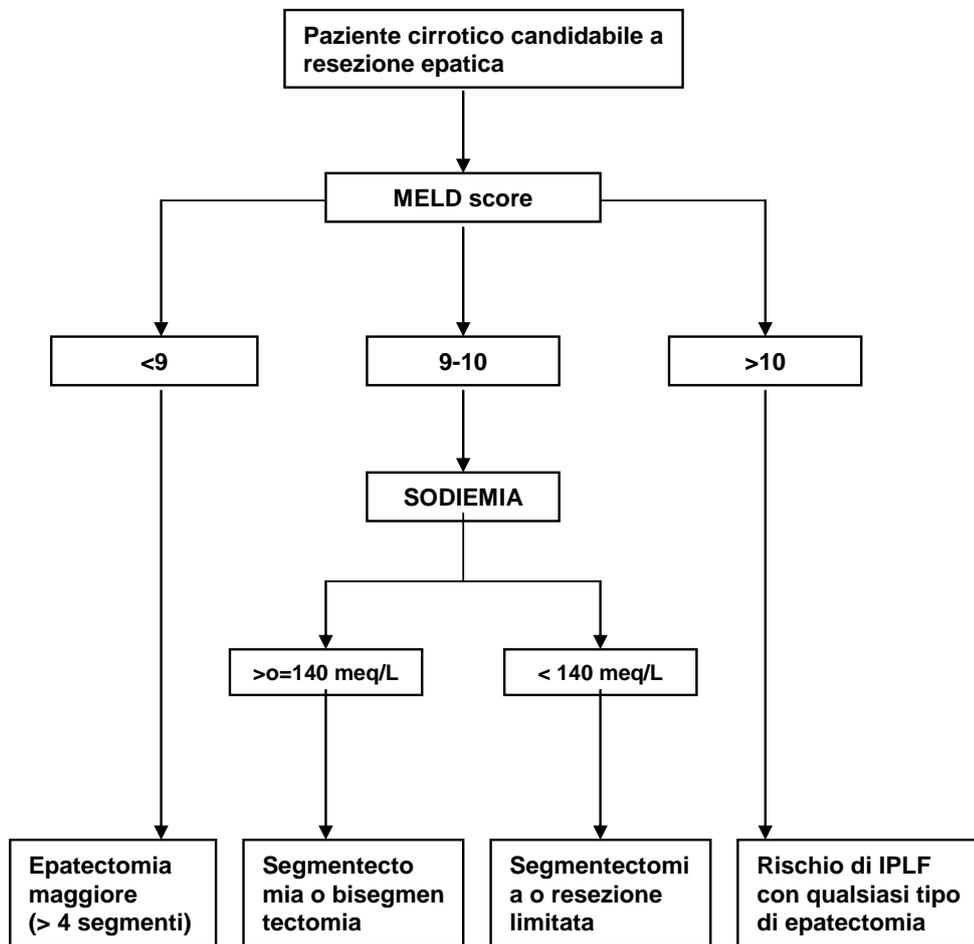


Fig 6. Algoritmo di selezione di candidati per epatectomia per epatocarcinoma su cirrosi. MELD indica “model for end-stage liver disease”; IPLF, insufficienza epatica postoperatoria irreversibile.

Cescon M et al, Arch Surg 2009

#### Test al verde di Indocianina

Altro fondamentale lavoro della scuola giapponese è quello di Imamura (104), che ha descritto l’algoritmo da applicare ai candidati a resezione epatica per definire l’estensione dell’epatectomia; algoritmo strettamente applicato negli ultimi decenni con risultati di sopravvivenza post-resezione eccellenti.

L'algoritmo si basa su tre fattori, la presenza di ascite, il livello sierico di bilirubina ed il test di ritenzione del verde di indocianina a 15 minuti (ICGR-15) (Fig7). L'inclusione del test ICGR-15 nell'algoritmo permette di suddividere i pazienti, convenzionalmente classificati come CHILD A in diversi gruppi per cui sono fattibili alcuni tipi di procedure di resezione epatica: enucleazione, resezione limitata, segmentectomia, mono o bisettoriectomie e trisegmentectomie.

Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test

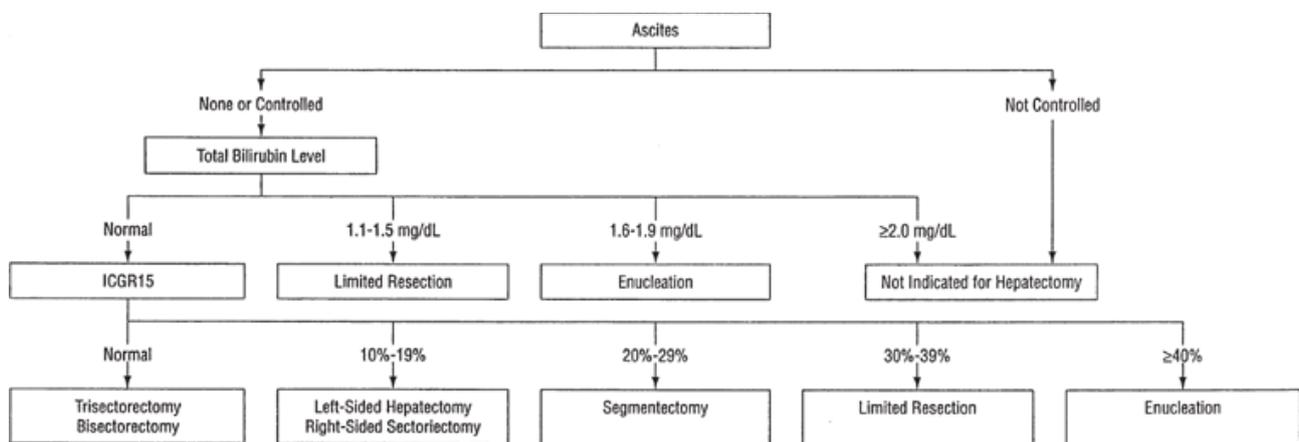


Fig.7 Algoritmo di selezione del candidato a resezione epatica. Imamura H, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*; vol 12, Issue 1, pages 16-22

### Alfa Feto Proteina

Per quanto riguarda la recidiva di HCC dopo resezione epatica, non ci sono al momento metodi predittivi validi, anche se i fattori prognostici principali, come abbiamo visto in precedenza, sono le dimensioni del tumore, la satellitosi, l'AFP e soprattutto, l'invasione vascolare.

Molto interessante è un recente lavoro di Duvoux (105), che ha studiato la recidiva neoplastica nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HCC su cirrosi, identificando i fattori prognostici e proponendo uno score da applicare per la selezione dei candidati a trapianto.

Lo studio è stato eseguito analizzando i dati di 597 pazienti trapiantati di fegato per HCC con diagnosi istologica e senza invasione vascolare evidente prima del trapianto; il modello di Cox ha individuato le variabili incidenti sulla recidiva post trapianto su cui è stato creato lo score, che è stato testato su un'altra coorte di 435 pazienti iscritti al programma nazionale francese di trapianto di fegato in un periodo successivo. I risultati dello studio hanno mostrato che l'AFP era un fattore predittivo indipendente per la recidiva tumorale e che era correlato con l'invasione vascolare e la differenziazione tumorale. Veniva quindi proposto algoritmo prognostico chiamato "AFP model" (fig 8) che comprende le dimensioni del tumore, il numero dei noduli e il livello di AFP.

**Table 2.** Simplified, User-Friendly Version of the AFP Model

Variables	$\beta$ coefficient	Hazard ratio	Points
<b>Largest diameter, cm</b>			
$\leq 3$	0	1	0
3–6	0.272	1.31	1
$> 6$	1.347	3.84	4
<b>Number of nodules</b>			
1–3	0	1	0
$\geq 4$	0.696	2.01	2
<b>AFP level, ng/mL</b>			
$\leq 100$	0	1	0
100–1000	0.668	1.95	2
$> 1000$	0.945	2.57	3

*Fig. 8 AFP score. Duvoux C, Gastroenterology 2012, 143; 986-994*

## **La resezione epatica all'interno dell'algoritmo terapeutico dell'HCC**

### *Algoritmi di stadiazione dell'HCC e linee guida*

Abbiamo visto come l'HCC si sviluppi su una malattia epatica di base e che quindi la valutazione del paziente debba tenere conto di diversi fattori per l'indicazione terapeutica. Inoltre negli ultimi decenni il progresso scientifico e tecnologico ci ha permesso di ottenere diagnosi molto più raffinate

e diverse opzioni terapeutiche. L'inquadramento del paziente con HCC su cirrosi necessita quindi di una valutazione prognostica della malattia: una stima attendibile della spettanza di vita del paziente è infatti importante sulla decisione terapeutica, in particolare nell'ambito di un'analisi costo-beneficio.

Per tale motivo sono stati formulati diversi algoritmi prognostici. Il Child prende in considerazione la funzione epatica e indica una buona stima della severità della malattia sottostante, ma non considera le caratteristiche della neoplasia. Al contrario il sistema TNM descrive le caratteristiche dei noduli tumorali senza dare informazioni sulla gravità dell'epatopatia.

Il primo tentativo di associare la funzione epatica e la diffusione tumorale è stato compiuto da Okuda (106), che ha distinto i paziente con HCC in tre stadi sulla base del volume della neoplasia, della presenza di ascite e delle concentrazioni sieriche di albumina e bilirubina. Il sistema di Okuda è stato usato diffusamente per 2 decenni. Durante gli anni 90, la disponibilità di tecniche di imaging più sofisticate per la diagnosi e la diffusione dei programmi di screening dell'HCC nei pazienti cirrotici ha portato alla frequente diagnosi di HCC molto piccoli, al contrario di quanto accadeva in passato con la diagnosi di neoplasie spesso sintomatiche, quando Okuda ha sviluppato il suo sistema prognostico. Inoltre, ai parametri individuati da Okuda se ne sono aggiunti altri, ai quali è stato attribuito un valore prognostico (come ad esempio l'invasione vascolare). Di conseguenza, diversi sistemi prognostici, che comprendono numerosi parametri, sono stati proposti in tutto il mondo allo scopo di migliorare la performance del sistema di Okuda. (tab 2)

*Tab. 2 Prognostic systems to predict outcome in HCC patients.*

<b>Prognostic system (year)</b>	<b>n</b>	<b>Tumour stage</b>	<b>Liver function</b>	<b>Health status</b>	<b>Stages</b>
Okuda (1985) (106)	850	Tumour involvement >50%	Bilirubin, albumin, ascites	—	I, II, III

<b>Prognostic system (year)</b>	<b>n</b>	<b>Tumour stage</b>	<b>Liver function</b>	<b>Health status</b>	<b>Stages</b>
CLIP (1998) (107)	435	Tumour morphology, AFP, portal vein invasion	Child-Pugh	–	0–6
GRETCH (1999) (108)	761	Portal vein invasion and AFP	Bilirubin, Alkaline phosphatase	Karnofsky	A–C
BCLC (1999) (91)		Number nodules, tumour size, portal vein invasion, metastases	Child-Pugh, portal hypertension	PS	0, A–D
AJCC TNM (2002) (109)		Number nodules, tumour size, portal vein invasion, metastases	–	–	I, II, III, IV
CUPI (2002) (110)	926	TNM and AFP	Bilirubin, ascites, alkaline phosphatase	Symptoms	Score 0–12 three risk groups
JIS (2003) (111)	722	TNM by LCSGJ	Child-Pugh	–	0–5
SLIDE (2004) (112)	177	TNM by LCSGJ	Liver damage by LCSGJ, PIVKA	–	0–3
Tokyo (2005) (113)	403	Number nodules and tumour size	Albumin, bilirubin	–	0–8
Taipei Integrated	2030	Total tumour volume and AFP	Child-Pugh	–	0–6

<b>Prognostic system (year)</b>	<b>n</b>	<b>Tumour stage</b>	<b>Liver function</b>	<b>Health status</b>	<b>Stages</b>
(2010)					
(114)					
Hong Kong Liver Cancer Staging (2014) (115)	3927	Liver tumour status <sup>a</sup> , extrahepatic vascular invasion/metastasis	Child-Pugh	PS	I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va and Vb

AFP: alpha-fetoprotein; TNM: tumour, nodes and metastases; PS: performance status; LCSGJ: Liver Cancer Study Group of Japan; PIVKA: protein induced by vitamin K absence or antagonist. a Liver tumour status is a composite factor of the size of the largest tumour in the liver, number of tumour nodules, and the presence or absence of intrahepatic vascular invasion.

*(Forner et al. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 28 (2014) 855e865)*

La maggior parte di essi sono stati formulati sulla base di un'analisi della associazione tra i parametri clinici o patologici con la sopravvivenza dei pazienti, che si traduce in una suddivisione in accordo con un'equazione derivata dall'analisi di regressione multivariata di Cox o con uno score ottenuto dalla somma dei vari valori assegnati ai parametri significativi. Il valore di ciascuna variabile dovrebbe variare in accordo con la potenza statistica predittiva e, in questo modo, bilanciare la loro rilevanza. In quasi tutti i casi, questi sistemi sono il risultato della valutazione della funzione epatica e del carico della malattia tumorale. Una caratteristica che non viene presa in considerazione in questi algoritmi è la presenza di sintomi legati alla malattia tumorale, parametro che invece prende in considerazione il BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group), valutando l'ECOG performance status. Questo algoritmo, presentato nel 1999, è diventato ormai di uso comune in quanto inserito nelle linee guida delle più importanti società di Epatologia e studio del fegato in Usa ed in Europa (116,117). La caratteristica peculiare e nuova della stadiazione BCLC

(fig.9) è quella di essere l'unica che tiene in considerazione l'estensione del tumore, la funzionalità epatica, le condizioni generali del paziente (anche la sintomatologia del tumore), proponendo per ogni livello di stadio la terapia ritenuta più adeguata. Vengono pertanto presi in considerazione il numero e la dimensione del tumore, il Child, come misura della funzione epatica, l'ECOG performance status, come misurazione delle condizioni generali del paziente. Utilizzando tali parametri vengono proposti 5 diversi stadi della malattia: 0, stadio molto precoce, A, stadio precoce, B, stadio intermedio, C, stadio avanzato, D, stadio terminale. Le varie opzioni terapeutiche sono associate ad un particolare stadio e vengono prese in considerazione tutte quelle attualmente conosciute, ad intento curativo (resezione epatica, ablazione, trapianto) e quelle considerate ad intento palliativo (chemioembolizzazione, sorafenib), oltre alle cure di supporto per lo stadio terminale.

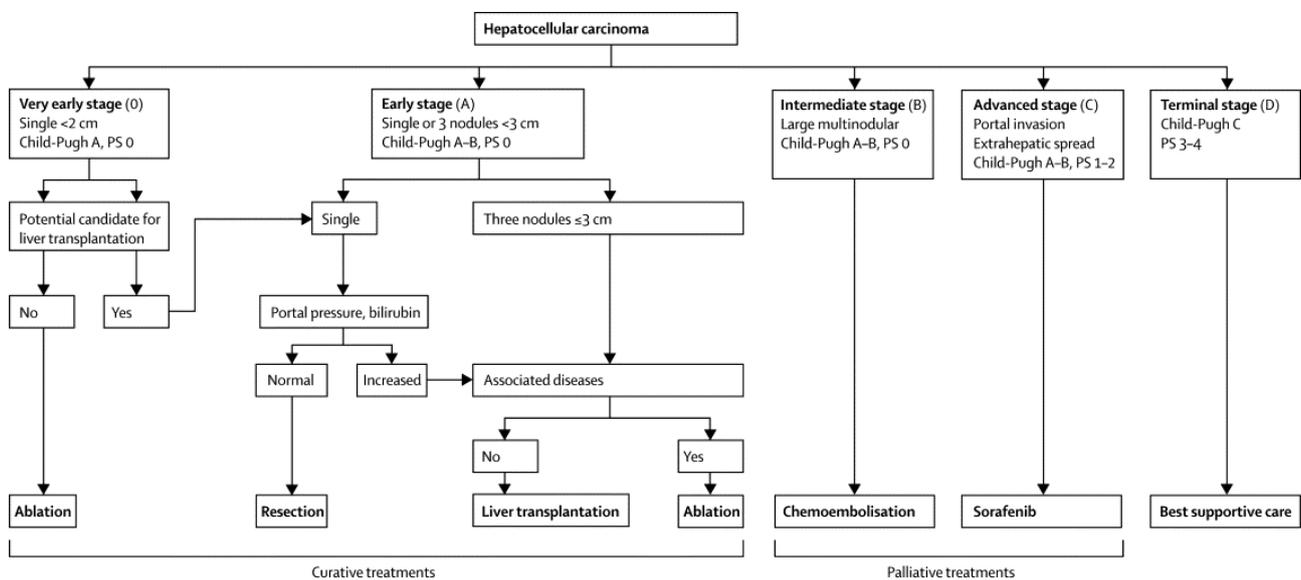


Fig. 9 Ultimo aggiornamento dell'algoritmo BCLC (21).

Secondo il BCLC la resezione è quindi opzione terapeutica di prima scelta per i pazienti in stadio molto precoce: Child A, performance status (PST) 0, con tumore singolo, pressione portale e

bilirubinemia nella norma. In tali condizioni di estrema sicurezza, il risultato atteso è molto competitivo e oscilla tra il 60-70% di sopravvivenza globale dei pazienti a 5 anni dall'intervento chirurgico. Nei pazienti con tumore entro i criteri di Milano, o con tumore singolo associato ad alterazione della bilirubina o con ipertensione portale, la scelta è invece tra il trapianto di fegato ed i trattamenti ablativi (radiofrequenza/microonde ed alcolizzazione).

*Tab. 3 Alcune raccomandazioni dalle linee guida EASL-EORTIC, (117)*

Resection is the first-line treatment option for patients with solitary tumors and very well-preserved liver function, defined as normal bilirubin with either hepatic venous pressure gradient  $\leq 10$  mmHg or platelet count  $\geq 100,000$

**(evidence 2A; recommendation 1B)**

Anatomical resections are recommended

**(evidence 3A; recommendation 2C)**

Additional indications for patients with multifocal tumors meeting Milan criteria ( $\leq 3$  nodules  $\leq 3$  cm) or with mild portal hypertension not suitable for liver transplantation require prospective comparisons with loco-regional treatments

**(evidence 3A; recommendation 2C)**

#### *Evidenze sull'efficacia della resezione oltre le linee guida*

Le linee guida di cui abbiamo parlato sono molto restrittive ed escludono dalla resezione molti pazienti con HCC. L'algoritmo BCLC è sicuramente una base indiscutibile per ottenere i migliori risultati in termini di morbilità e sopravvivenza dalla resezione epatica, ma molti studi dimostrano

che la resezione epatica si può spingere oltre a tali limiti, con risultati di sopravvivenza non raggiungibili con altre opzioni terapeutiche.

Le recenti linee guida asiatiche sul trattamento dell'HCC, stilate all'Asian Oncology Summit 2009 (118), raccomandano che la resezione debba essere considerata nei casi di tumore singolo e *multifocale*, qualora sia tecnicamente possibile, se è giudicata adeguata la porzione di parenchima residuo, in assenza di metastasi, infiltrazione vascolare e trombosi portale.

Anche la recente revisione dell'AIHF (Associazione Italiana Studio del Fegato) ha allargato l'indicazione alla resezione considerandola come possibilità terapeutica nell'epatocarcinoma di grandi dimensioni (> 5 cm), per cui risulterebbe l'unica terapia curativa possibile; inoltre in presenza di ipertensione portale, iperbilirubinemia e multinodularità la possibilità resettiva dovrebbe essere presa in considerazione, dopo un'accurata valutazione multidisciplinare del rischio di insufficienza epatica postoperatoria (119).

Ormai è assodato che le tecniche di ablazione (alcolizzazione, radiofrequenza e microonde), percutanee o laparoscopiche hanno buoni risultati nel trattamento di noduli di dimensioni inferiore a 3 cm. Hanno quindi un'indicazione importante in caso di multinodularità entro tali dimensioni. Nei centri specializzati con ampia esperienza nel trattamento dell'HCC, la malattia multifocale può venire trattata con la resezione epatica associata ad ablazione durante l'intervento chirurgico.

L'estensione dell'indicazione chirurgica all'HCC multifocale è giustificata anche da recenti risultati della letteratura, rispetto ai risultati ottenuti dalle terapie sistemiche e/o loco-regionali (TACE), consigliate per l'HCC in fase intermedia (120,121).

Anche l'*ipertensione portale* non è una controindicazione assoluta all'intervento chirurgico: vari studi hanno dimostrato nei pazienti con Child-Pugh A, la presenza di ipertensione portale non incide sul decorso intraoperatorio né sulla sopravvivenza (120-124). Una serie di studi (Tab.4) ha documentato i risultati di resezione epatica in caso di *trombosi portale neoplastica*, spesso in associazione ad altri trattamenti, come TACE, chemioterapia e radioterapia. La sopravvivenza di tali pazienti è sensibilmente più alta di quella dei pazienti che non vengono trattati (sopravvivenza

mediana di 2,7-4 mesi) (121,124) e di quella dei pazienti trattati con TACE, chemioterapia e radioterapia solamente. Questi risultati mostrano quindi che per i pazienti con trombosi portale neoplastica, in pazienti selezionati (Child A, PST=0 e trombosi di rami periferici), la chirurgia sia un'indicazione.

*Tab.4 Alcuni lavori su resezioni epatiche in stadio BCLC C*

<b>AUTORE, ANNO</b>	<b>N PAZIENTI</b>	<b>SOPRAVVIVENZA</b>
Kumada K, 1990	13	Median: 12months
Wu CC, 2000	112	5yr: 28%
Minagawa M, 2001	18	5yr: 42%
Pawlik TM, 2005	102	5yr: 10% Median: 11months
Le Treut YP, 2006	26	5yr: 13% Median: 9 months
Ikai I, 2006	78	3yr: 22% Median: 9 months
Chen XP, 2006	286	5yr: 18%
Minagawa M, 2007	1517	5yr: 20-40%
Liang LJ, 2008	86	Median=11months
Inoue Y, 2009	49	5yr: 40%
Kondo K, 2009	48	5yr: 30%
Ban D, 2009	45	5 yr: 21%

Importante è anche un recente lavoro del nostro centro in associazione con gli altri centri dell'ITA.LI.CA group (125), che ha analizzato retrospettivamente i dati di 2090 pazienti affetti da HCC, in stadio BCLC 0, A, B e C. Sono stati selezionati 3 gruppi di pazienti, i cui dati sono stati paragonati: quelli sottoposti a resezione epatica, quelli sottoposti a terapie loco-regionali (ablazione o TACE) e quelli a cui sono state prestate terapie di supporto.

I risultati hanno mostrato un miglior survival benefit netto della resezione epatica rispetto alle terapie loco-regionali nello stadio BCLC A, ma anche nello stadio BCLC B e C, in presenza di Child A, MELD  $\leq 9$  e PST $\leq 2$ . Sembra quindi che anche nei pazienti in stadio intermedio ed avanzato, la resezione epatica possa essere una valida opzione terapeutica, in casi selezionati. Questo studio dimostra quindi come sia necessario, indipendentemente dallo stadio BCLC, valutare tutte le opzioni terapeutiche, caso per caso, in base alla loro fattibilità e radicalità oncologica.

## **RAZIONALE DELLO STUDIO**

### **Esperienza del centro nel trattamento dell'HCC**

Il nostro centro di chirurgia epatobiliare nasce con una forte connotazione trapiantologica e quindi sin dalle sue origini è focalizzato sulla gestione e trattamento del paziente cirrotico. Nel corso in particolare dell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un aumento esponenziale dei pazienti con HCC su cirrosi inviati al nostro centro senza un corrispondente aumento delle risorse di donazione e questo ci ha spinti fortemente a sviluppare tutte le metodiche terapeutiche alternative al trapianto tra cui la resezione epatica ed i trattamenti ablativi.

In particolare il nostro centro si è contraddistinto nell'ambito della letteratura internazionale (125-131) per la creazione di uno specifico algoritmo terapeutico del paziente con HCC (Fig.10). Questo algoritmo parte da una stratificazione dei pazienti in base alla classificazione BCLC senza tuttavia seguire in modo eccessivamente restrittivo le linee guida AASLD. Gli aspetti più peculiari sono riassumibili in una triade: a) l'introduzione del concetto di fattibilità tecnica come *primum movens* della scelta terapeutica; b) il concetto di gerarchia terapeutica in base al quale la prima opzione deve essere sempre la resezione epatica quando fattibile (quando questa non è realizzabile con buon profilo di safety la seconda opzione terapeutica da valutare deve essere la terapia ablativa con microonde o radiofrequenza per via percutanea o laparoscopica e solo se queste prime due opzioni non sono percorribili bisogna considerare le terapie loco-regionali trans-arteriose od il Sorafenib); c) la multimodalità che prevede la possibilità di associare diverse metodiche terapeutiche sia simultaneamente (ad esempio associazione tra resezione e RF nel trattamento dell'HCC multifocale) che sequenzialmente (ad esempio ablazione seguita da TACE).

In questa ottica rientra il tentativo di ottimizzare al meglio la valutazione preoperatoria e la conseguente indicazione chirurgica di questi pazienti estremamente delicati dal punto di vista clinico mediante l'individuazione dei fattori predittivi di insufficienza epatica postoperatoria e mortalità precoce post chirurgica.

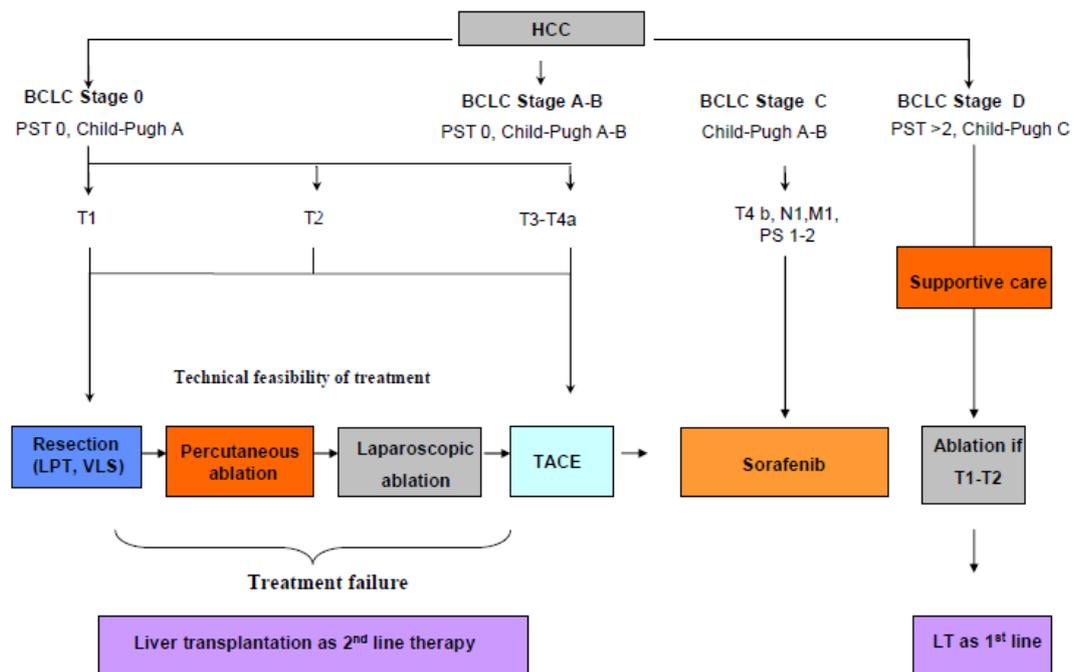


Fig.10 L'algoritmo per il trattamento dell'Epatocarcinoma proposto dal nostro Centro

# PAZIENTI E METODI

## Disegno dello studio

Uno dei principali limiti della resezione epatica per epatocarcinoma su cirrosi è dato dal rischio di insufficienza epatica irreversibile e morte nei primi mesi dopo l'intervento.

Non esistono strumenti solidi in letteratura in grado di predire in modo accurato questo rischio.

Per tale motivo abbiamo realizzato una analisi retrospettiva mirata dei pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC su cirrosi presso il nostro centro, con la finalità di creare uno score altamente predittivo della insufficienza epatica irreversibile – morte nei primi 6 mesi dopo la resezione epatica.

Questo studio presenta quindi diverse fasi:

- 1) identificazione della coorte retrospettiva idonea allo scopo dello studio;
- 2) regressione logistica uni e multivariate per identificare le principali caratteristiche del paziente, della cirrosi e del tumore correlate all'endpoint principale (morte precoce dopo resezione).
- 3) Formulazione di uno score predittivo – calcolatore della probabilità di morte precoce dopo resezione epatica per epatocarcinoma su cirrosi (resection score).
- 4) Valutazione dell'impatto prognostico a medio-lungo termine dello score identificato al punto 3.
- 5) Validazione esterna del resection score sia in termini di predittività della morte precoce, che in termini di impatto prognostico a medio-lungo termine.

## Popolazione dello studio

Lo studio è stato condotto analizzando il database prospettico dei pazienti sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma della U.O.C. di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti epatici dal 01/01/2000 al 31/12/2013.

Criteri di inclusione: a) cirrosi epatica; b) completezza dei dati baseline; c) completezza dei dati di follow-up.

Abbiamo identificato 529 pazienti in questo arco temporale.

Tenendo conto della finalità principale dello studio, sono stati esclusi i pazienti sottoposti a resezione non radicale (margini positivi), i pazienti con metastasi extra-epatiche e quelli sottoposti a resezione per via laparoscopica.

La coorte finale analizzata è rappresentata quindi da 367 pazienti.

Una coorte di 343 pazienti arruolati nello stesso periodo presso il Mount Sinai Institute di New York, USA e rispondenti agli stessi criteri di inclusione è stata utilizzata come coorte di validazione esterna.

Abbiamo registrato le seguenti variabili base per ciascun paziente di entrambe le coorti:

- caratteristiche dello status generale del paziente e della patologia cirrotica: età, sesso, Child-Pugh Score, MELD Score, eziologia dell'epatopatia, ipertensione portale clinicamente significativa (presenza di trombosi portale o varici o pregresso sanguinamento o splenomegalia o ascite o piastrine  $< 100000 /\text{mm}^3$  o encefalopatia), esami ematochimici di funzione epatica.
- caratteristiche preoperatorie della neoplasia: alfafetoproteina, dimensioni, numero di noduli, invasione vascolare macroscopica, classificazione secondo BCLC.
- variabili operatorie: data di esecuzione (prima o dopo gennaio 2006), tipo di intervento (resezione anatomica, resezione wedge, resezione  $> 2$  segmenti),

- variabili post operatorie: giorni di degenza, complicanze maggiori secondo la classificazione di Clavien (117), trapianto di salvataggio

## **Endpoints**

### Primario.

Incidenza di insufficienza epatica irreversibile – morte del paziente nei primi 6 mesi dopo l'intervento.

### Secondario

Sopravvivenza

## **Analisi Statistica**

Le caratteristiche basali dei pazienti sono state espresse mediante mediana (range interquartile) per le variabili quantitative, e come frequenze (%) per le variabili categoriche - nominali. Nel confronto tra diversi sottogruppi, le variabili quantitative sono state confrontate mediante i test t di Student's o il Wilcoxon o la regressione logistica, in base alla loro appropriatezza. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante il test Chi-quadrato od il Test esatto di Fischer, in base alle necessità.

I pazienti arruolati sono stati seguiti sino al 31/12/2014, quando l'analisi finale è stata realizzata. I predittori dell'endpoint primario sono stati identificati mediante una analisi di regressione logistica uni e multivariata. Solo le variabili con  $p < 0.2$  sono state incluse nell'analisi multivariate. Dopo aver identificato le variabili da introdurre nell'analisi multivariate, le variabili continue sono state eventualmente dicotomizzate mediante il metodo dell'area sotto la curva.

Il modello finale multivariato ottenuto con la regressione logistica è stato utilizzato per realizzare uno score-calcolatore della probabilità di morte precoce post-resezione mediante la formula:

$$[1/(1+\exp(-E))] * 100$$

dove E è ottenuto sommando i coefficienti delle variabili significative incluse nell'analisi multivariata.

La validità e accuratezza del modello ottenuto è stata misurata mediante il calcolo dell'area sotto la curva.

Dopo avere ottenuto il “resection score”, abbiamo valutato il suo impatto prognostico anche a medio – lungo termine mediante una analisi di sopravvivenza. I periodi di follow-up e di sopravvivenza sono stati espressi come mediane (intervallo di confidenza). Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo di Kaplan Meier e confrontate con il test Log-Rank. Infine, il resection score è stato valutato sia in termini di predittività della mortalità precoce post resezione (regressione logistica - area sotto la curva), che in termini di potere prognostico a medio lungo termine (curve di sopravvivenza) nella coorte di validazione esterna. La significatività statistica è stata posta pari a  $p < 0,05$ .

I dati sono stati raccolti su un foglio di lavoro Excel di Microsoft Inc. ed analizzati con il programma JMP 9.0 (1989–2010 SAS Institute Inc.) e R.app GUI 1.51 (S. Urbanek & H.-J. Bibiko, © R Foundation for Statistical Computing, 2012).

# RISULTATI

## Caratteristiche dei pazienti

L'analisi è stata condotta su una popolazione globale di 367 pazienti. In *Tabella I* sono riportate le principali caratteristiche della popolazione di studio. L'età mediana è di 66 anni, con un altissima prevalenza di sesso maschile; tra le cause di cirrosi vediamo una prevalenza dell'epatite C (46%), seguita dall'abuso alcolico (29%), infine l'epatite B (20%).

Nel 37% dei casi era presente ipertensione portale clinicamente significativa, con un Meld mediano di 8 ed in 60 casi (18%) la resezione è stata eseguita su un Child B.

Per quanto riguarda le caratteristiche radiologiche pre-operatorie del tumore abbiamo osservato la presenza di noduli multipli in 126 casi (34%), con diametro mediano del nodulo maggiore di 46 mm; l'invasione vascolare macroscopica era definita in 34 casi (9%).

La maggior parte delle resezioni sono state eseguite su pazienti in stadio BCLC A (63%); nel 4% in stadio BCLC 0, nel 24% BCLC B, nel 9% in BCLC C.

*Tabella I. Caratteristiche dei pazienti*

<b>Variabili</b>	<b>Padova (n=367)</b>
Sesso femminile	69 (19%)
Età (anni)	66 (58-71)
HBV +	73 (20%)
HCV +	169 (46%)
Abuso alcolico	106 (29%)

Albumina (g/L)	37 (31-41)
Bilirubina (mg/dL)	0.9 (0.6-1.4)
INR	1.1 (1.1-1.2)
Sodio (mmol/L)	140 (138-141)
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.8-1.0)
Piastrine	155 (103-218)
AFP (ng/mL)	18 (6-214)
Ipertensione portale clinicamente significativa	134 (37%)
Classe Child-Pugh B	60 (18%)
MELD	8 (7-10)
Diametro della lesione maggiore (mm)	46 (30-65)
Multinodulare (>1)	126 (34%)
Invasione vascolare macroscopica	34 (9%)
Stadio BCLC	
0	15 (4%)
A	230 (63%)
B	88 (24%)
C	34 (9%)
Resezione epatica maggiore (> 2 segmenti)	63 (17%)
Resezione "wedge"	188 (51%)
Degenza (giorni)	8 (6-12)
Trapianto di salvataggio	22 (6%)

HCV= virus dell'epatite C, HBV= virus dell'epatite B, AFP= alfa-fetoproteina, MELD= Model for End Stage Liver Disease, BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer.

## **Predittori di morte precoce (<6 mesi) dopo resezione epatica per epatocarcinoma**

L'incidenza globale di morte precoce dopo resezione epatica nella coorte di studio è stata del 10%.

In *Tabella II* sono riportati i risultati dell'analisi univariata finalizzata all'identificazione delle variabili significative di mortalità precoce post-resezione nel gruppo di studio.

Le variabili risultate significative sono state: bilirubina, sodiemia, creatinina, piastrine, AFP, MELD, tumore oltre i criteri "up-to-7" (diametro del nodulo maggiore + numero dei noduli = 7, biblio). Un trend verso la significatività ( $p < 0.2$ ) è stato dimostrato per l'età, l'HBV+, l'albumina, l'invasione vascolare macroscopica e la resezione "wedge".

Per l'analisi multivariata abbiamo quindi selezionato le seguenti variabili: età, HBV+, piastrine, MELD, sodiemia, criteri "up-to-7", AFP, l'invasione vascolare macroscopica e la resezione "wedge".

Le variabili età, piastrine, MELD e sodiemia sono state dicotomizzate poiché in tal modo aumentava il loro potere predittivo. Il cut-off è stato identificato mediante la metodica del calcolo dell'area sotto la curva.

I risultati dell'analisi multivariata sono riportati in *Tabella III*. Si può notare che all'analisi multivariata perdono significatività l'albumina, l'invasione vascolare macroscopica e la resezione "wedge".

Il modello finale ottenuto con la regressione logistica è risultato altamente predittivo del rischio di morte precoce post resezione come si evince dalla *Figura I* che dimostra un area sotto la curva = 0,84. Tale modello è stato quindi utilizzato per realizzare un calcolatore online (<http://www.livercancer.eu/ProbMort.html>) della probabilità di morte precoce post resezione in base alla formula:

$$(1 / [1 + \exp (- E)]) * 100$$

dove E è la somma dei coefficienti delle variabili riportate in *Tabella III*.

*Tabella II Analisi univariata (regressione logistica) dei predittori di mortalità precoce (< 6 mesi) dopo resezione epatica nella coorte di studio.*

<b>Variabili</b>	<b>Odds ratio (95% IC)</b>	<b>p</b>
Sesso femminile	0.97 (0.38-2.19)	0.9426
Età (anni)*	1.03 (0.99-1.07)	0.1566
HBV +*	1.69 (0.77-3.52)	0.1829
HCV +	1.07 (0.54-2.11)	0.8385
Abuso alcolico	0.86 (0.39-1.80)	0.7053
Albumina (g/L)*	0.74 (0.47-1.17)	0.1972
Bilirubina (mg/dL)	1.67 (1.19-2.38)	0.0041
INR	7.84 (0.93-57.33)	0.0580
Sodio (mmol/L)*	0.85 (0.75-0.95)	0.0045
Creatinina (mg/dL)	3.24 (1.12-8.85)	0.0303
Piastrine*	0.99 (0.98-0.99)	0.0039
lnAFP *	1.25 (1.11-1.41)	0.0002
Classe Child-Pugh B	1.73 (0.73-3.74)	0.2013
MELD*	1.28 (1.14-1.45)	<0.0001
Diam lesione magg (mm)	1.01 (0.99-1.01)	0.1903
Multinodulare (>1)	1.44 (0.72-2.84)	0.2990
Oltre i criteri Up-to-7*§	2.48 (1.26-4.98)	0.0086
Invasione vasc macro*	2.52 (0.95-5.95)	0.0630
Localizzazione seg poster	1.18 (0.59-2.32)	0.6344
Resez maggiore (>2 seg)	1.32 (0.54-2.92)	0.5178
Resezione “wedge”*	0.59 (0.29-1.16)	0.1291

\*Variabili selezionate per l’analisi multivariata. §Oltre i criteri Up-to-7: la somma del diametro del nodulo in cm e del numero dei noduli deve essere superiore a 7. IC=intervallo di confidenza, HCV= virus dell’epatite C, HBV= virus dell’epatite B, AFP= alfa-fetoproteina, MELD= Model for End Stage Liver Disease.

Tabella III. Analisi multivariata (regressione logistica) dei predittori di mortalità precoce (< 6 mesi) dopo resezione epatica nella coorte di studio.

<b>Variabili</b>	<b>Modello Iniziale Coefficiente ± ES, p</b>	<b>Modello Finale Coefficiente ± ES, p</b>
Costante	- 8.35 ± 1.60, <0.0001	-7.36 ± 0.97, <0.0001
Età (anni) > 64	1.51 ± 0.48, 0.0016	1.43 ± 0.47, 0.0021
HBV +	1.18 ± 0.48, 0.0140	1.13 ± 0.47, 0.0151
Albumina (g/L)	0.22 ± 0.31, 0.4643	-
Sodio (mmol/L) < 139	1.10 ± 0.41, 0.0070	1.04 ± 0.40, 0.0089
Piastrine < 150	1.76 ± 0.48, 0.0002	1.74 ± 0.47, 0.0002
lnAFP	0.25 ± 0.07, 0.0009	0.23 ± 0.07, 0.0011
MELD > 8	1.37 ± 0.45, 0.0025	1.36 ± 0.45, 0.0026
Oltre i criteri Up-to-7§	1.31 ± 0.44, 0.0028	1.34 ± 0.42, 0.0016
Invasione vascolare macroscopica	0.30 ± 0.54, 0.5732	-
Resezione “wedge”	0.38 ± 0.41, 0.3534	-

§Oltre i criteri Up-to-7: la somma del diametro del nodulo in cm e del numero dei noduli deve essere superiore a 7.

ES=errore standard, HBV= virus dell'epatite B, AFP= alfa-fetoproteina, MELD= Model for End Stage Liver Disease.

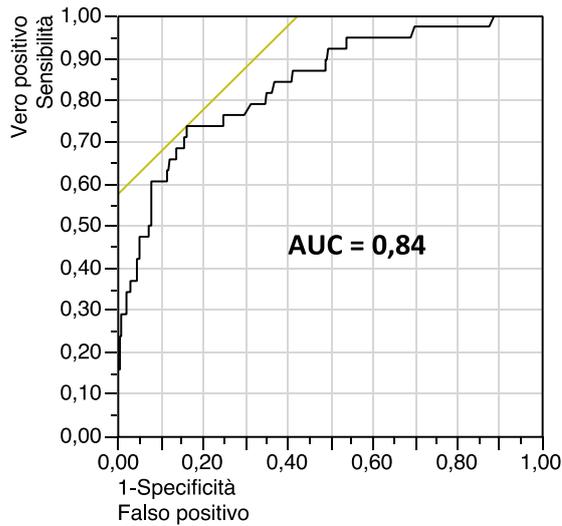


Figura I. Predittività del modello di score, area sotto la curva

## Analisi di sopravvivenza della coorte di studio

Il follow-up mediano della coorte di studio è stato di 30 mesi (range interquartile, 16-63).

La sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni dalla resezione è stata rispettivamente del 82%, 57% e 45% (Figura II). La sopravvivenza mediana è stata di 49 mesi (intervallo di confidenza, 39 – 61 mesi).

Abbiamo quindi valutato se lo score predittivo della mortalità precoce avesse un impatto prognostico anche sulla sopravvivenza a medio lungo termine della coorte di studio.

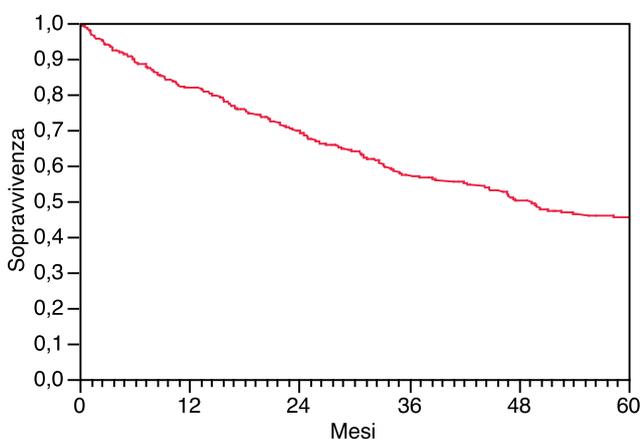
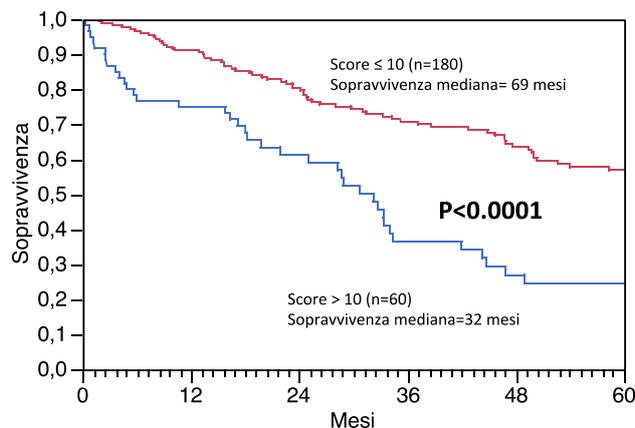


Figura II. Sopravvivenza della coorte di studio

Abbiamo identificato con 10, il cut-off con maggiore potere discriminativo sulla sopravvivenza nel gruppo di studio anche a medio e lungo termine. Abbiamo quindi valutato la capacità di questo cut-off di stratificare la sopravvivenza nei due sottogruppi di pazienti con stadio BCLC 0-A e B-C.

Dalla *Figura III e IV* si evince che lo score identificato in questo studio ha un elevato potere prognostico sia nei pazienti con tumore più precoce ( $p < 0.0001$ ), che nei pazienti con tumore più avanzato ( $p = 0.0081$ ).

In particolare si può notare come sia del tutto inaccettabile la sopravvivenza mediana dei pazienti con score  $> 10$  sia nei tumori precoci (sopravvivenza mediana = 32 mesi), che nei tumori avanzati (sopravvivenza mediana = 21 mesi).



*Figura III. Sopravvivenza dei pazienti in stadio BCLC A-0 in base al punteggio di score (coorte di studio)*

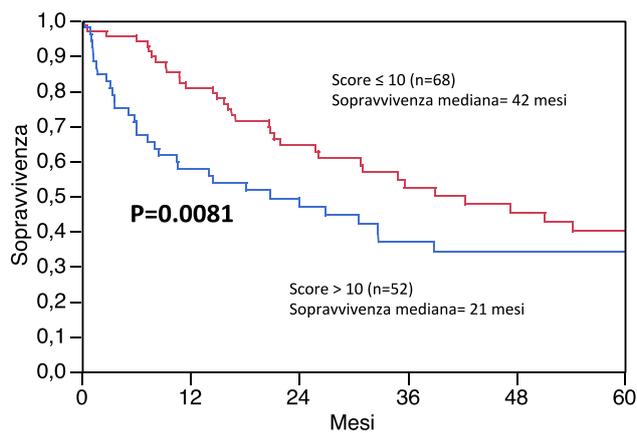


Figura IV. Sopravvivenza dei pazienti in stadio BCLC B-C in base al punteggio di score

## Caratteristiche della coorte di validazione esterna

La coorte di validazione esterna è costituita da 343 pazienti le cui caratteristiche confrontate con la coorte di studio sono riportate nella *Tabella IV*.

Le due popolazioni sono risultate significativamente diverse in termini di età mediana (la coorte di studio è più anziana) e di eziologia (la coorte americana ha una proporzione maggiore di pazienti HBV+ e meno pazienti con abuso alcolico e HCV+).

I parametri di funzione epatica sono risultati significativamente peggiori nella coorte di studio soprattutto come prevalenza di ipertensione portale clinicamente significativa (37% vs. 7%) ma anche in termini di MELD, Child ed esami ematochimici.

Le caratteristiche del tumore sono sostanzialmente sovrapponibili, anche se nella coorte di studio abbiamo osservato una proporzione maggiore di tumori multinodulari, mentre nella coorte di validazione sono più frequenti le forme avanzate con invasione macro-vascolare.

Per quanto riguarda la tecnica operatoria, la proporzione di resezioni atipiche “wedge” è sovrapponibile nei due gruppi, mentre nella coorte americana è significativamente maggiore il numero di resezione epatiche maggiori (>2 segmenti).

La degenza post-operatoria è risultata significativamente maggiore nella coorte di studio, mentre una uguale proporzione di pazienti è andata incontro a trapianto di salvataggio durante il follow-up.

*Tabella IV. Caratteristiche dei pazienti nelle 2 coorti.*

<b>Variabili</b>	<b>Padova</b> (n=367)	<b>Mount Sinai</b> (n=343)
Sesso femminile	69 (19%)	57 (17%)
Età (anni)*	66 (58-71)	59 (52-67)
HBV +*	73 (20%)	180 (52%)
HCV +*	169 (46%)	117 (34%)
Abuso alcolico*	106 (29%)	18 (5%)
Albumina (g/L)*	37 (31-41)	42 (39-45)
Bilirubina (mg/dL)*	0.9 (0.6-1.4)	1.0 (1.0-1.0)
INR*	1.1 (1.1-1.2)	1.0 (1.0-1.1)
Sodio (mmol/L)	140 (138-141)	139 (137-141)
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.1)
Piastrine*	155 (103-218)	174 (129-225)
AFP (ng/mL)*	18 (6-214)	30 (6-553)
Iperensione portale clinicamente significativa	134 (37%)	24 (7%)
Classe Child-Pugh B*	60 (18%)	10 (3%)

MELD*		8 (7-10)	7 (6-8)
Diametro della lesione maggiore (mm)		46 (30-65)	41 (26-65)
Multinodulare (>1)*		126 (34%)	51 (15%)
Invasione vascolare macroscopica*		34 (9%)	6 (14%)
Stadio BCLC	0*	15 (4%)	48 (14%)
	A	230(63%)	202 (59%)
	B*	88 (24%)	38 (11%)
	C*	34 (9%)	58 (17%)
Resezione epatica maggiore (> 2 segmenti)*		63 (17%)	110 (32%)
Resezione "wedge"		188 (51%)	180 (52%)
Degenza (giorni)*		8 (6-12)	6 (5-8)
Trapianto di salvataggio		22 (6%)	27 (8%)

\*Differenze statisticamente significative nel confronto tra gruppo di studio e di validazione esterna.

HCV= virus dell'epatite C, HBV= virus dell'epatite B, AFP= alfa-fetoproteina, MELD= Model for End Stage Liver Disease, BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer.

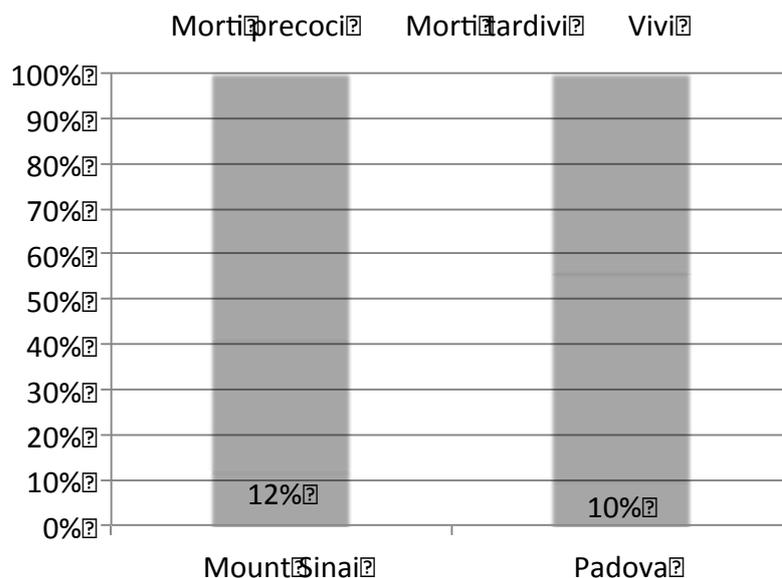
## Validazione dello score e analisi di sopravvivenza nella coorte di validazione esterna

L'incidenza globale di morte precoce dopo resezione epatica è stata del 10% nella coorte di studio e del 12% in quella di controllo (*Figura V*).

Si può notare invece, che la coorte di validazione ha avuto una incidenza significativamente minore di mortalità a lungo termine.

Il potere predittivo dello score ottenuto in *Tabella III* è stato valutato nella coorte americana di validazione.

Come si può notare dalla *Figura VI*, anche in questa coorte significativamente diversa in termini di caratteristiche dei pazienti, eziologia e grado di scompenso della cirrosi epatica, caratteristiche del tumore, lo score ha dimostrato una notevole capacità di predire la probabilità di morte precoce post resezione con un'area sotto la curva = 0,80.



*Figura V. Tasso di morti precoci e a lungo termine delle due coorti*

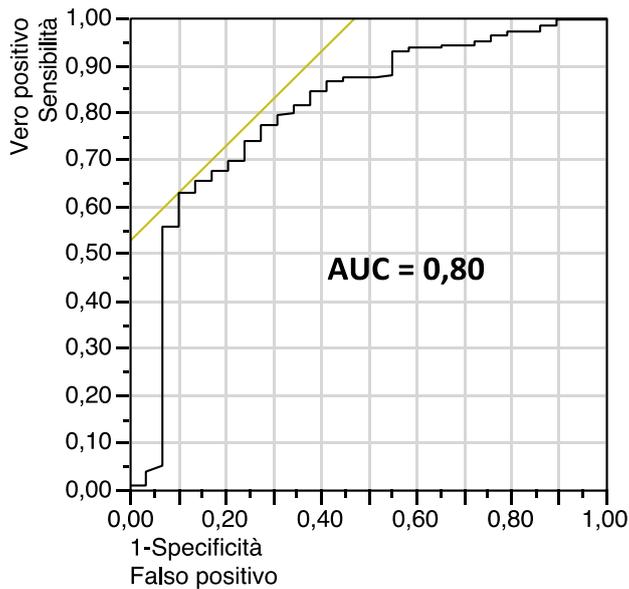


Figura VI. Predittività del modello di score nella coorte di validazione, area sotto la curva

Il follow up mediano della coorte di validazione è stato di 50 mesi (range interquartile, 17-76).

La sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni dalla resezione è stata rispettivamente del 85%, 71% e 63% (figura ..). La sopravvivenza mediana è stata di 98 mesi.

Abbiamo quindi valutato se lo score predittivo della mortalità precoce avesse un impatto prognostico sulla sopravvivenza a medio lungo termine anche della coorte di validazione.

Dalla figura .. si evince che lo score identificato in questo studio ha un elevato potere prognostico sia nei pazienti con tumore più precoce ( $p = 0.0001$ ), che nei pazienti con tumore più avanzato ( $p=0.0061$ ).

In particolare si può notare come sia del tutto inaccettabile, anche nella coorte di validazione, la sopravvivenza mediana dei pazienti con score  $> 10$  sia nei tumori precoci (sopravvivenza mediana = 25 mesi), che nei tumori avanzati (sopravvivenza mediana = 14 mesi).

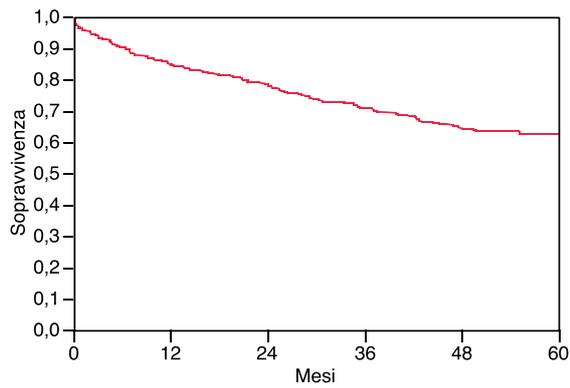


Figura VII. Sopravvivenza della coorte di validazione

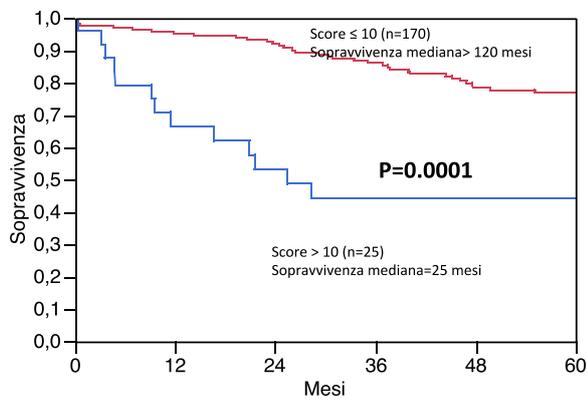


Figura VIII. Sopravvivenza dei pazienti in stadio BCLC A-0 in base al punteggio di score (coorte di studio)

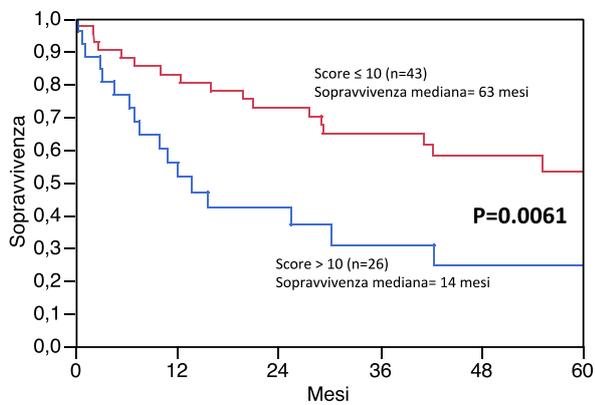


Figura IX. Sopravvivenza dei pazienti in stadio BCLC B-C in base al punteggio di score (coorte di studio)

## DISCUSSIONE

La resezione epatica è, insieme al trapianto di fegato, la principale opzione terapeutica curativa per l'HCC su cirrosi, con risultati di sopravvivenza migliori. Le tecniche di ablazione con radiofrequenza e microonde sono una valida alternativa terapeutica soprattutto per i tumori singoli di piccole dimensioni (<2cm), con risultati di sopravvivenza e recidiva di malattia molto confortanti. (117,119). La resezione epatica, quando eseguita secondo i criteri anatomici, ha un risultato potenzialmente più radicale rispetto ai trattamenti loco-regionali. Il suo grande limite è il rischio di scompenso epatico postoperatorio che porta ad insufficienza epatica con fallimento dell'intento curativo. Nella pratica clinica sarebbe di grande utilità un metodo per avere una effettiva valutazione del rischio di mortalità precoce, legato all'insufficienza epatica postoperatoria, in modo da poter scegliere se proporre una resezione epatica o una tecnica ablativa. Sono stati proposti metodi per valutare il rischio operatorio nel paziente con HCC, o la scelta del tipo di resezione in base alla funzione epatica del paziente, molto utili nella valutazione preoperatoria (40,104).

Il nostro scopo è stato di realizzare un metodo in grado di predire il rischio di mortalità precoce post-operatoria, con la possibilità che diventi un aiuto concreto nella pratica clinica per la decisione terapeutica dell'HCC. Per questo abbiamo eseguito anche una validazione dei risultati con una coorte di pazienti esterni alla nostra.

Un primo risultato che potrebbe far discutere è sicuramente quello della mortalità precoce (entro 6 mesi dalla resezione epatica), che è risultata del 10% nel gruppo di studio, più alta rispetto alla mortalità attesa (2-3%) secondo le linee guida per la resezione epatica nel cirrotico. Questo dato è sicuramente spiegato dal fatto che i criteri di selezione del paziente per la resezione sono stati più ampi rispetto alle linee guida; in particolare nel gruppo di studio un 24% dei casi erano in stadio BCLC B e nel 9% dei casi BCLC C, come d'altra parte in molti centri epatobiliari internazionali

avviene e come anche nel gruppo di validazione è stato riportato, con una mortalità sovrapponibile del 12%. Nella tabella delle caratteristiche dei pazienti (*Tabella I*) si può notare inoltre come siano presenti un 37% di pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa, un 18% di Child B ed un Meld mediano di 8 (range interquartile 7-10).

I risultati della analisi univariata della coorte di studio hanno mostrato le variabili associate con la mortalità precoce postoperatoria: in particolare la presenza di epatite B è risultata significativa alla analisi multivariata, come a sottolineare una maggior aggressività della malattia di base, con un impatto sull'effetto della resezione epatica.

Le altre variabili significative all'analisi multivariata sono state: l'età, la sodiemia < 139 mmol/L, la conta piastrinica < 150000, il MELD>8, l'AFP, il superamento dei criteri "up to seven" per quanto riguarda le caratteristiche del tumore. Tali variabili sono le principali riportate in letteratura legate al rischio di insufficienza epatica post resettiva. In particolare Cescon ha descritto un algoritmo di decisione sull'estensione della resezione epatica in base al MELD e al valore di sodiemia (103). Le caratteristiche del tumore e il valore di AFP sono state descritte come incidenti sulla recidiva tumorale precoce dopo resezione epatica (105); nella nostra analisi sono altamente predittive di mortalità precoce postoperatoria e ciò indica che le caratteristiche e l'aggressività della neoplasia incidono anche sullo scompenso epatico post-chirurgico.

L'algoritmo ottenuto dall'insieme di queste variabili, il "resection score", ha la capacità di predire la mortalità postoperatoria precoce dopo resezione epatica, con impatto sulla sopravvivenza a medio e lungo termine. In particolare abbiamo osservato che, sia negli stadi precoci della malattia (BCLC 0-A), sia negli stadi più avanzati (BCLC B-C), uno score > di 10 è correlato con una sopravvivenza mediana non accettabile dopo resezione epatica. Questo ci indica i fattori prognostici che, in qualunque stadio BCLC, sono correlati ad una cattiva prognosi dopo resezione epatica: ci aiuta quindi a decidere sulla fattibilità della resezione epatica in qualunque stadio.

Per quanto riguarda la coorte di pazienti usata per la validazione, essa è risultata significativamente diversa da quella di studio: per quanto riguarda l'età mediana e l'eziologia, con una maggior

percentuale di HBV+ nella coorte americana e ridotto numero di HCV+ ed alcol; per quanto riguarda la funzione epatica e la presenza di ipertensione portale (37% nella coorte di studio, vs 7% nella coorte di validazione). Tali caratteristiche spiegano probabilmente anche i tempi di degenza mediana, che sono significativamente più lunghi nella coorte di studio, che comprende pazienti con cirrosi più avanzata e funzione epatica ridotta, mentre nel gruppo di validazione sono più i pazienti con HBV+, su cui insorge l'epatocarcinoma in stadi di malattia più precoci. Altro dato è la minor incidenza di mortalità a lungo termine nel gruppo di validazione, a parità di mortalità nei primi 6 mesi: una possibile spiegazione potrebbe essere che i pazienti con cirrosi avanzata hanno maggior incidenza di morte precoce, ma se sopravvivono hanno comunque maggior rischio di morte dovuto alla malattia di base; i pazienti affetti da HBV invece, maggiormente espressi nella coorte di validazione, sono ugualmente a rischio di morte precoce per l'estensione della resezione (più resezioni maggiori nel gruppo di validazione) ma anche per complicanze dovute alla malattia di base, ma superato il postoperatorio, il rischio di complicanze si riduce per la buona funzione epatica.

La disomogeneità dei due gruppi di pazienti ha reso ancora più importante la validazione esterna del resection score, che è risultato predittivo di morte precoce nel gruppo americano, ed anche in questo lo score correla con la sopravvivenza a medio e lungo termine, stratificata per gli stadi BCLC.

Rispetto agli algoritmi proposti in letteratura, che normalmente si basano sulla funzione epatica preoperatoria, il nostro score valuta anche le caratteristiche della neoplasia e la predittività di tali variabili sulla mortalità precoce è stata validata anche nella coorte di validazione americana.

Allo scopo di rendere accessibile il resection score ed utilizzabile nella pratica clinica, abbiamo realizzato un calcolatore accessibile online per poter rendere accessibile il resection score nella pratica clinica (<http://www.livercancer.eu/ProbMort.html>) (Tabella X).

Tabella X. Calcolatore online

<b>Età &gt;64 anni</b>	presente <input checked="" type="radio"/> assente <input type="radio"/>	<b>Rischio di morte a 6 mesi</b> <input type="text"/> %
<b>HBV+</b>	presente <input type="radio"/> assente <input type="radio"/>	
<b>Sodio &lt; 139 mmol/L</b>	presente <input type="radio"/> assente <input type="radio"/>	
<b>Piastrine &lt; 150.000</b>	presente <input type="radio"/> assente <input type="radio"/>	
<b>AFP</b>	<input type="text"/>	
<b>MELD &gt;8</b>	presente <input type="radio"/> assente <input type="radio"/>	
<b>Oltre i criteri Up-to-seven</b>	presente <input type="radio"/> assente <input type="radio"/>	

## CONCLUSIONI

Uno dei principali limiti della resezione epatica per epatocarcinoma su cirrosi è dato dal rischio di insufficienza epatica irreversibile e morte nei primi mesi dopo l'intervento.

Non esistono strumenti solidi in letteratura in grado di predire in modo accurato questo rischio.

Utilizzando una coorte di 367 pazienti operati presso l'U.O.C. di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova ed una seconda coorte di validazione esterna di 343 pazienti dal Mount Sinai di New York – USA, abbiamo sviluppato un calcolatore molto accurato ( $AUC = 0.84$ ) del rischio di morte precoce ( $< 6$  mesi) dopo resezione epatica.

La peculiarità di questo score è data dal fatto che include non solo parametri di funzione epatica, ma anche alcune caratteristiche del paziente (età, eziologia HBV) e del tumore (AFP, criteri up-to-7).

L'integrazione di questi molteplici parametri forse spiega anche la forza statistica di questo score.

Si tratta del primo strumento in grado di dare una stima precisa della probabilità di morte precoce post resezione. In particolare i pazienti con score maggiore di 10 (corrispondente ad una probabilità del 10% di morire precocemente dopo l'intervento), hanno una prognosi scadente anche a medio e lungo termine. Il "resection score" potrebbe rappresentare quindi un utile mezzo per valutare la "fattibilità" della resezione epatica in questa tipologia complessa di pazienti.

La metodologia utilizzata in questo studio e soprattutto la validazione esterna rendono i risultati di questo lavoro molto solidi e utilizzabili da subito nella pratica clinica.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
- 2 Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 344–55.
- 3 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3–16.
- 4 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118–27.
- 5 Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–45.
- 6 Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004). *Int J Cancer* 2009; 124: 443–48.
- 7 Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006; 130: 703–14.
- 8 Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010; 138: 513–21.
- 9 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–68.
- 10 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
- 11 Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 218–24.

- 12 Bravi F, Bosetti C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2009; 50: 1317–18.
- 13 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 318: 1129–33.
- 14 Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001; 34: 194–203.
- 15 Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747–54.
- 16 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
- 17 Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45: 579–87.
- 18 Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 192–99.
- 19 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–50.
- 20 MacDonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657–63.
- 21 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245e55.
- 22 Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257:929e37.
- 23 Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46e52.

- 24 Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188e95.
- 25 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313e21.
- 26 Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013;100:113e21.
- 27 Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, Mock BK, Chopra KB, Geller DA, et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. *Hepatology* 2012;56:2221e30.
- 28 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289e93.
- 29 Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132e40.
- 30 Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885e93.
- 31 Noun R, Jagot P, Farges O, Sauvanet A, Belghiti J. High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients. *World J Surg* 1997;21:390e4.
- 32 Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751e9.
- 33 Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706e12.
- 34 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646e9.

- 35 Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology* 2002;49:41e6.
- 36 Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134:984e92.
- 37 Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298e304.
- 38 Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999;86:1012e7.
- 39 Belli G, Fantini C, Belli A, Limongelli P. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term outcomes. *Dig Surg* 2011;28:134e40.
- 40 Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12:966e71.
- 41 Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, Athanassiou K, Tassopoulos N, Dervenis C. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB Oxf* 2009;11:351e7.
- 42 Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006;312:104e7.
- 43 Maithel SK, Kneuert PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin 2nd RC, et al. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2011;212:638e50.
- 44 Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012;99:855e63.
- 45 Stremitzer S, Tamandl D, Kaczirek K, Maresch J, Abbasov B, Payer BA, et al. Value of hepatic venous pressure gradient measurement before liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;98:1752e8.

- 46 Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;53:683e94.
- 47 Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;60:969e74.
- 48 de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167e76.
- 49 del Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:19e24.
- 50 Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008;57:814e20.
- 51 Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999;229:210e5.
- 52 Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio  $\geq$  40.5%: a new cut-off to estimate postoperative risks after extended liver resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2007;204:22e33.
- 53 Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Mortenson MM, Wei SH, et al. Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement. *J Gastrointest Surg* 2008;12:123e8.
- 54 Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg* 2013;216:201e9.
- 55 Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006;93:1091e8.
- 56 de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011;98:825e34.

- 57 Yumoto Y, Yagi T, Sato S, Nouse K, Kobayashi Y, Ohmoto M, et al. Preoperative estimation of remnant hepatic function using fusion images obtained by (99m)Tc-labelled galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Br J Surg* 2010;97:934e44.
- 58 Beppu T, Hayashi H, Okabe H, Masuda T, Mima K, Otao R, et al. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed 99mTc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol* 2011;46:938e43.
- 59 Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, et al, Terminology Committee of the IHPBA, The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections, *HPB* 2000; vol 2, n 3 333-339
- 60 Couinaud C. *Le foie. Etudes Anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson & Cie, 1957
- 61 Healey JE. Clinical anatomic aspects of radical hepatic surgery. *J Int Coll Surg* 1954; 22: 542-50
- 62 Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850e5.
- 63 Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131:311e7.
- 64 Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143:469e75.
- 65 Ueno S, Kubo F, Sakoda M, Hiwatashi K, Tatenot, Mataka Y, et al. Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:493e500.
- 66 Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36e43.

- 67 Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:25e31.
- 68 Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006;244:194e203.
- 69 Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001;193:109e11.
- 70 Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2011;36:244e63.
- 71 Torzilli G, Procopio F, Cimino M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, et al. Anatomical segmental and subsegmental resection of the liver for hepatocellular carcinoma: a new approach by means of ultrasound-guided vessel compression. *Ann Surg* 2010;251:229e35.
- 72 Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:617e23.
- 73 Ishizaki Y, Yoshimoto J, Miwa K, Sugo H, Kawasaki S. Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection. *Arch Surg* 2006;141:649e53.
- 74 Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, Elbers H, Bruckner T, Contin P, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2011;253:1102e10.
- 75 Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998;85:1058e60.
- 76 Cheung TT, Poon RT, Yuen WK, Chok KS, Jenkins CR, Chan SC, et al. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience. *Ann Surg* 2013;257:506e11.
- 77 Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB Oxf* 2014;16:357e65.

- 78 Soubrane O, Schwarz L, Cauchy F, Perotto LO, Brustia R, Bernard D, et al. A conceptual technique for laparoscopic right hepatectomy based on facts and oncologic principles: the caudal approach. *Ann Surg* 2014 [Epub ahead of print].
- 79 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205e13.
- 80 Dokmak S, Ft\_ eriche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB Oxf* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12069>.
- 81 Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, et al. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2009;144:46e51.
- 82 Nobili C, Marzano E, Oussoultzoglou E, Rosso E, Addeo P, Bachellier P, et al. Multivariate analysis of risk factors for pulmonary complications after hepatic resection. *Ann Surg* 2012;255:540e50.
- 83 Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, et al. Risk factors for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013;100:122e9.
- 84 Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908e16.
- 85 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200e7.
- 86 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al.: Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2005;52:844–848.
- 87 Zhou Y, Xu D, Wu L, et al.: Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 2011;396:1109–1117.
- 88 Ye JZ, Miao ZG, Wu FX, et al.: Recurrence after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: A meta- analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1771–1777.
- 89 Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995e2004.

- 90 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. in *N Engl J Med*, vol. 334, 1996, pp. 693-699..
- 91 Llovet JM, Brú C, Bruix J., Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. in *Semin Liver Dis*, vol. 19, 1999, pp. 329-338..
- 92 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al., Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. in *Lancet Oncol*, vol. 10, 2009, pp. 35-43..
93. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):824-8, discussion 828-9.
94. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):854-62; discussion 862-4. Epub 2007 Feb 15.
95. Pierre-Alain Clavien, Henrik Petrowsky, Michelle L. DeOliveira, and Rolf Graf; Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-59.
96. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:836-47.
97. Michalopoulos GK, DeFrances M. Liver regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2005;93:101-34.
98. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006;43:Suppl 1: S45-S53.
99. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006;312:104-7.
100. Huang W, Ma K, Zhang J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science* 2006;312:233-6.
101. Giuseppe Garcea Æ G. J. Maddern; Liver failure after major hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2009) 16:145–155
102. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1018-22.)

103. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al; Indication of the Extent of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis by a Simple Algorithm Based on Preoperative Variables. *Arch Surg.* 2009;144(1):57-63
104. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 2005;12:16–22.
105. Duvoux C, et al; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052. Epub 2012 Jun 29.
106. Okuda K, et al Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985 Aug 15;56(4):918-28.
107. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751e5.
108. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999;31:133e41.
109. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527e36.
110. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760e9.
111. 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;38:207e15.
112. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, Isomoto H, Takeshima F, Hayashida K, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:805e11.
113. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005;54:419e25.

114. Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, Loong CC, et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System. *J Hepatol* 2010;53:108e17.
115. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691e1700.e3.
116. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199. PMID:21374666
117. Llovet JM, et al. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
118. Poon D, et al.; Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111–18
119. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); AISF Expert Panel; Bolondi L et al; Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013 Sep;45(9):712-23. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.012. Epub 2013 Feb 23.
120. Lin CT, et al. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice? *World J Surg* 2010; 34: 2155.
121. Ishizawa T et al.; Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2008 ;134:1908–1916
122. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, Grazi GL, Pinna AD. Is portal hypertension a Controindication to Hepatic Resection? *Ann surg* 2009.
123. Capussotti et al; Portal Hypetension: contraindication to liver surgery? *World J surg* 2010
124. Masami Minagawa, Masatoshi Makuuchi; Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006

125. Vitale A, et al.; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *J Hepatol.* 2014 Oct 30. pii: S0168-8278(14)00803-4. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.037. [Epub ahead of print]
126. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, Frigo AC, Del Poggio P, Rapaccini G, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Chiaramonte M, Trevisani F, Cillo U; Italian Liver Cancer group. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):654-62. Epub 2011 Jun 16.
127. Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, Neri D, Carraro A, D'Amico FE, Burra P, Russo F, Angeli P, Cillo U. Response to therapy as a criterion for awarding priority to patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2290-302. Epub 2010 Mar 9.
128. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, Brolese A, Zanusi G, Srsen N, Carraro A, Burra P, Farinati F, Angeli P, D'Amico DF. Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant.* 2007 Apr;7(4):972-81.
129. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, Fagiuoli S, Farinati F, Ruge M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):150-9.
130. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available?. *J Hepatol.* 2004 Jan;40(1):124-31.
131. Cillo U. Liver resection is a therapeutic option for highly selected BCLC C patients in the context of an expert multidisciplinary setting. *Dig Liver Dis.* 2013 Jun;45(6):460-1. doi: 10.1016/j.dld.2013.03.010. Epub 2013 May 6. No abstract available. PMID:23660077

