

OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE GENOVA



IL NODULO EPATICO dalla diagnosi..... alla terapia

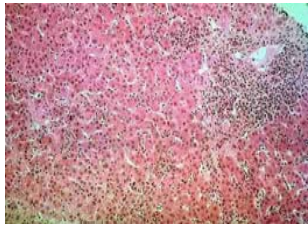
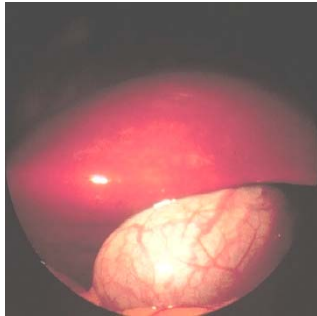
Sala Conferenze, Biblioteca "Rosanna Benzi"
Genova Voltri – 21 Settembre 2013

INQUADRAMENTO CLINICO E PERCORSO DIAGNOSTICO

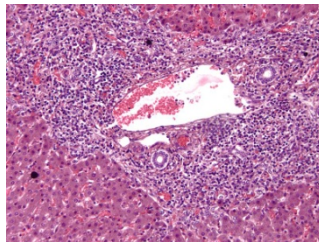
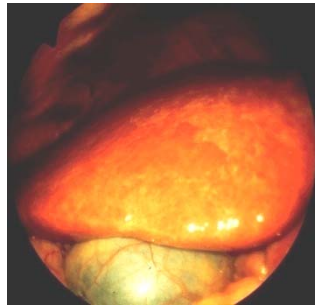
*Dott. Gianfranco Percario
U.O.S. di Gastroenterologia
OEI Presidio di Genova Voltri*

Storia naturale delle epatiti

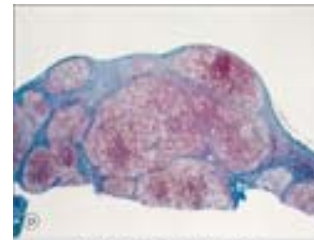
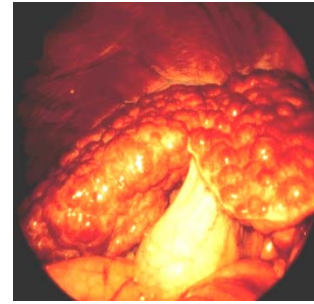
Epatite acuta



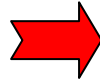
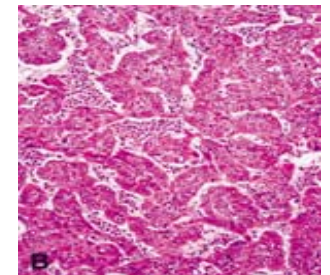
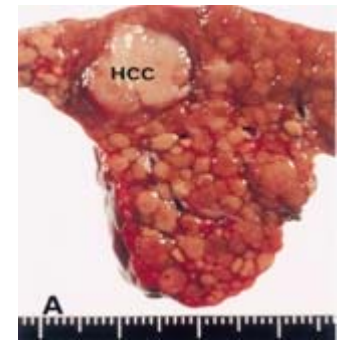
Epatite cronica



Cirrosi



Epatocarcinoma



$\Delta\%$



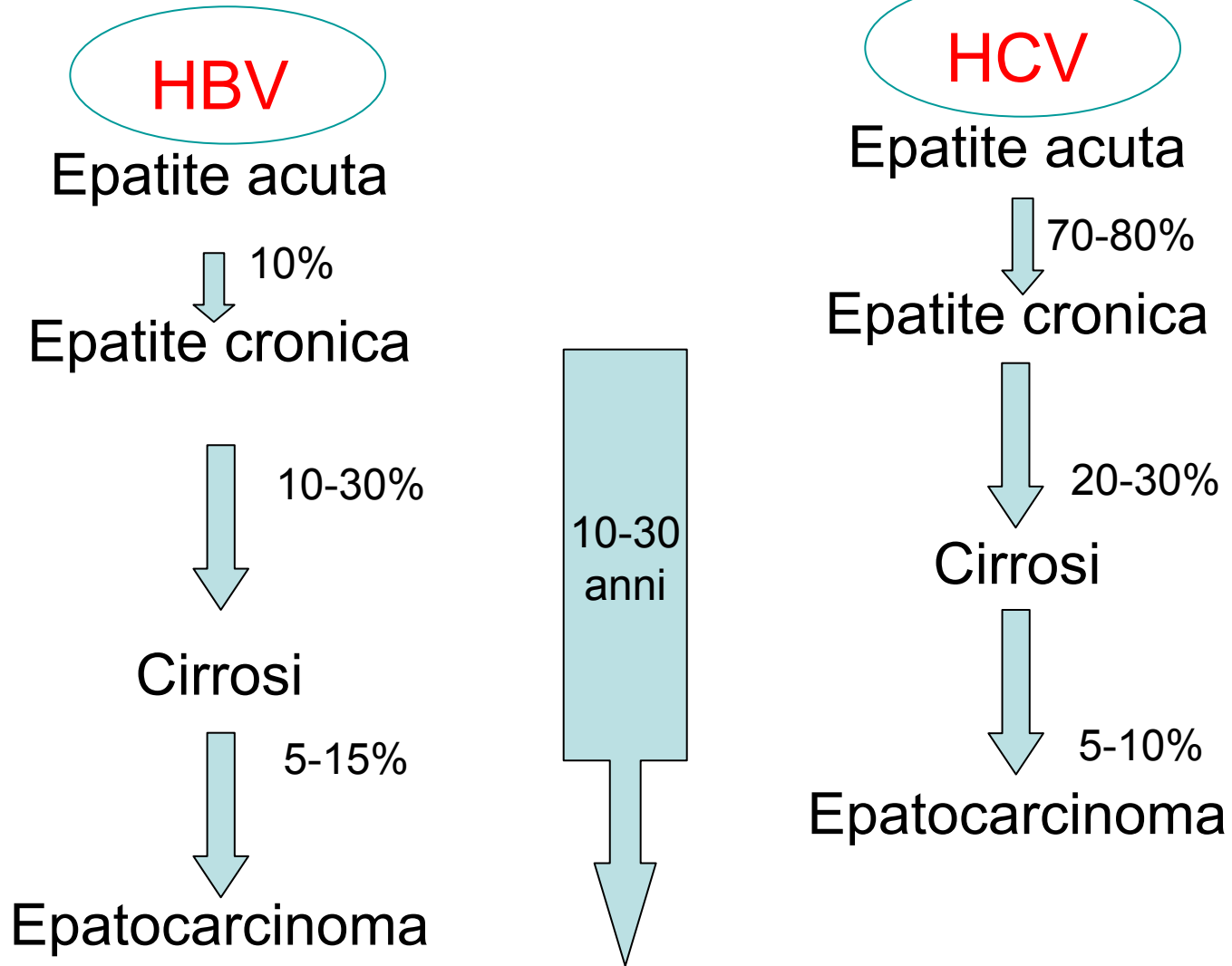
$\Delta\%$



$\Delta\%$

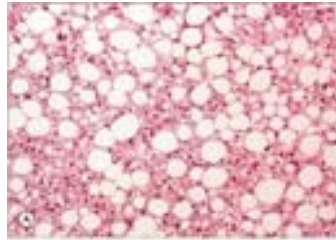
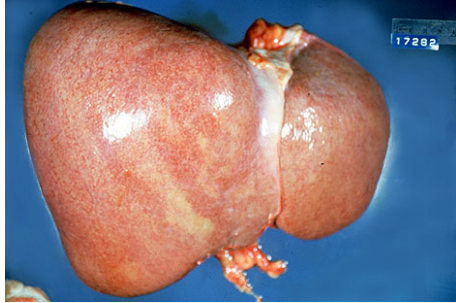
© 2005, Elsevier Inc. All rights reserved.

Progressione delle epatiti virali

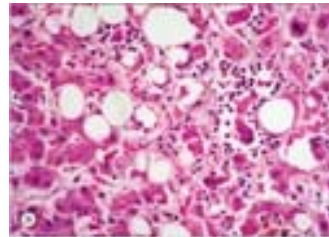
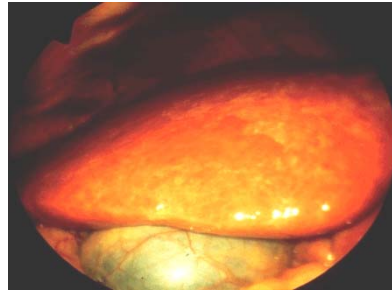


Storia naturale della steatosi non-alcolica

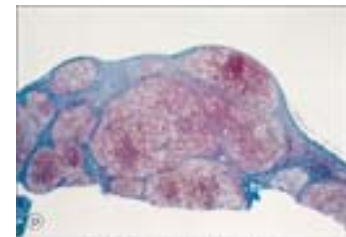
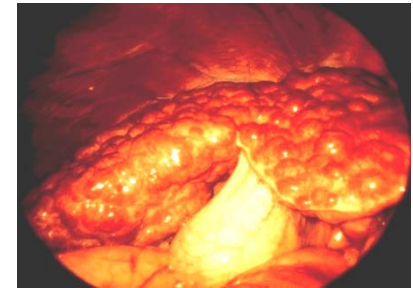
NonAlcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)



Steatosi

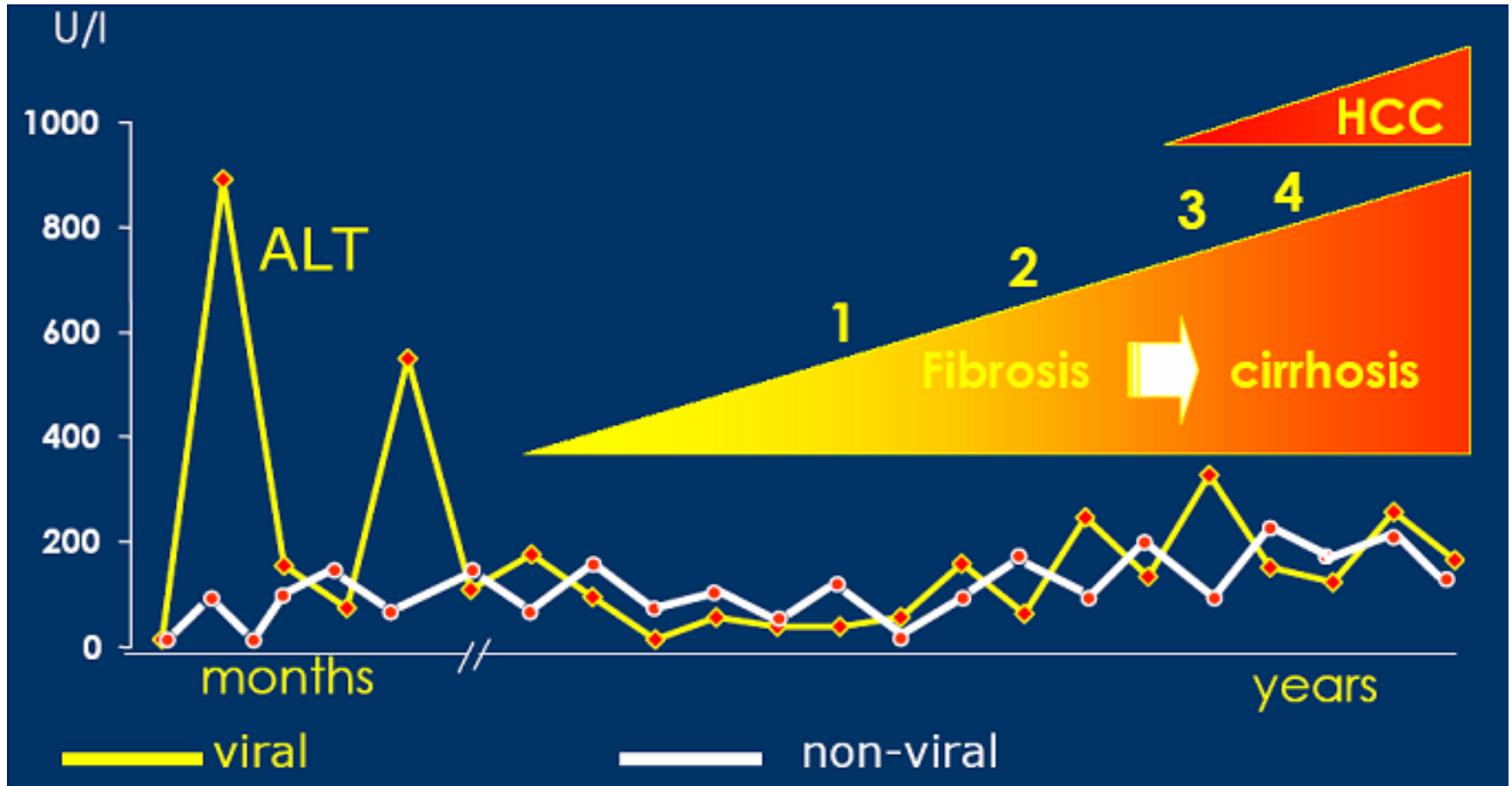


Steatoepatite
(NASH)

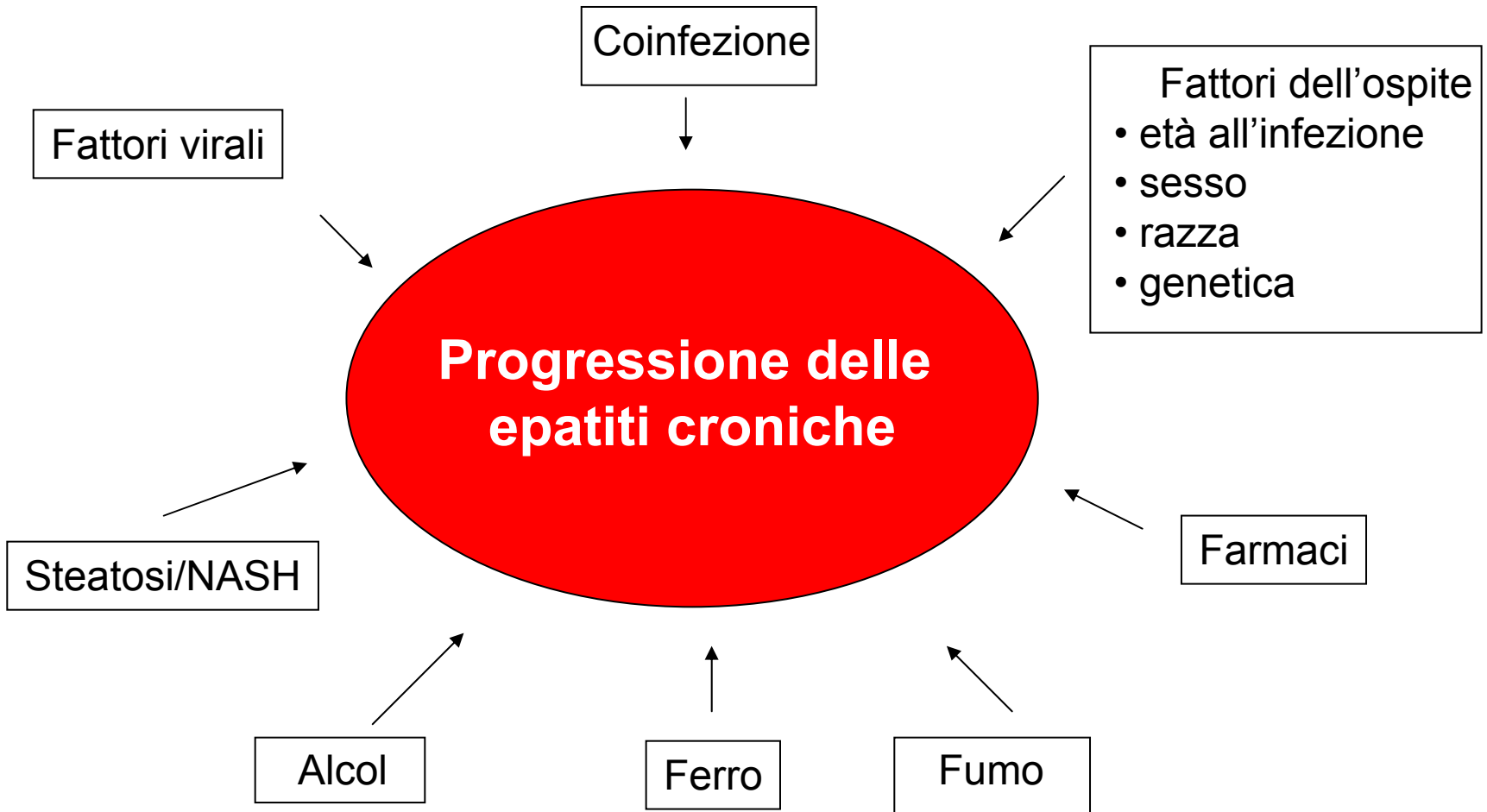


Cirrosi

Natural history of chronic liver diseases

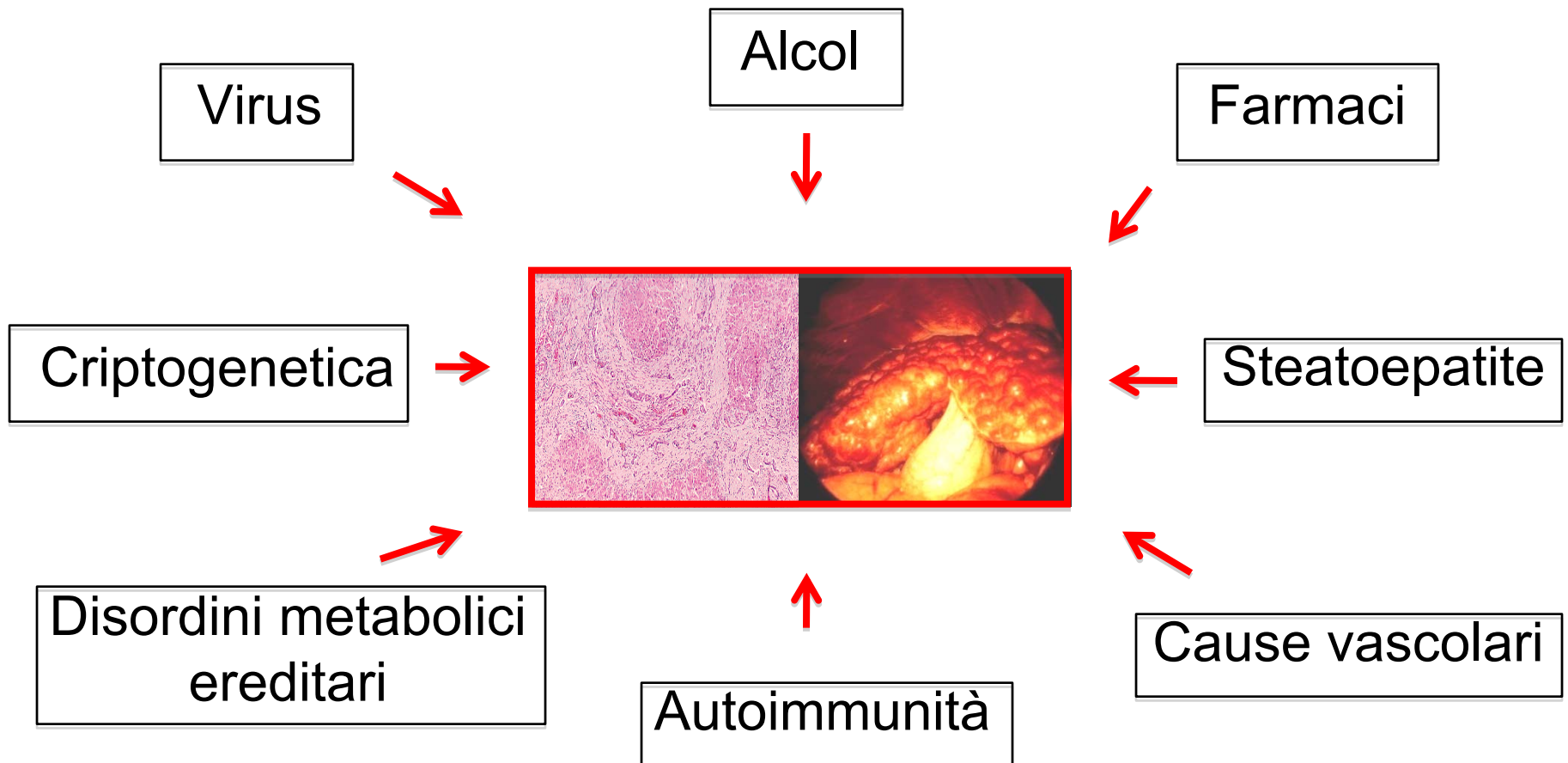


Fattori che condizionano la progressione del danno epatico



Cirrosi epatica

Progressiva alterazione della struttura epatica caratterizzata dalla presenza contemporanea di fibrosi e noduli di rigenerazione



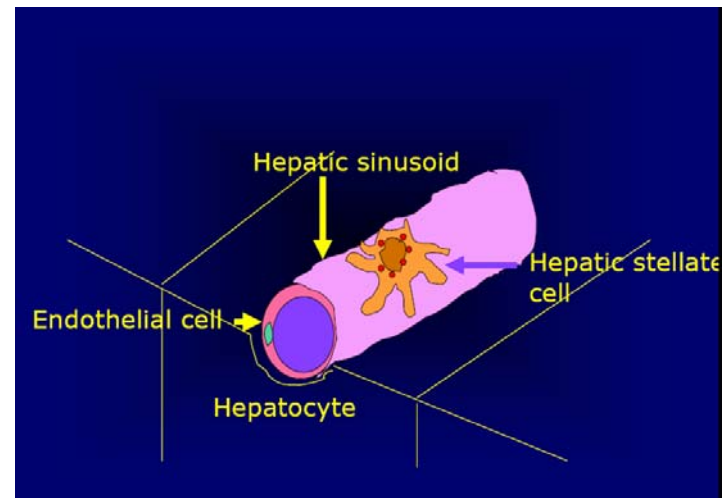
Patogenesi della fibrosi



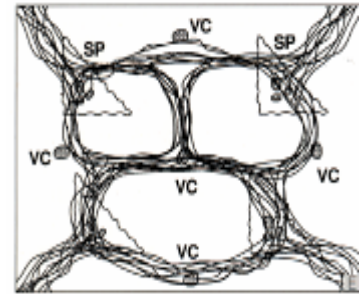
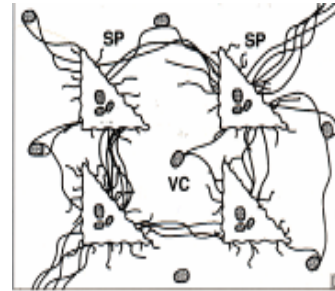
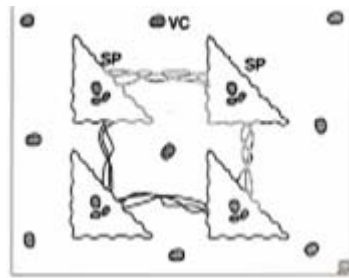
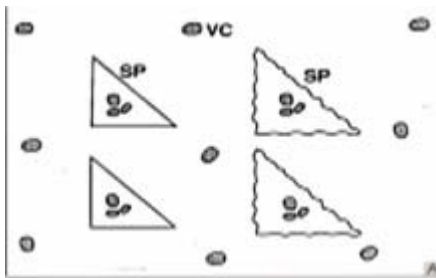
Cellule stellate “attivate”



- > sintesi di matrice extracellulare
- > rilascio di fattori di crescita e citochine
- > contrattilità (implicazioni nella patogenesi dell'ipertensione portale)



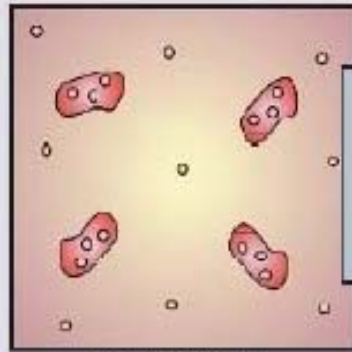
F i b r o s i C i r r o s i



METAVIR score nell'epatite C

Staging according to Metavir Score

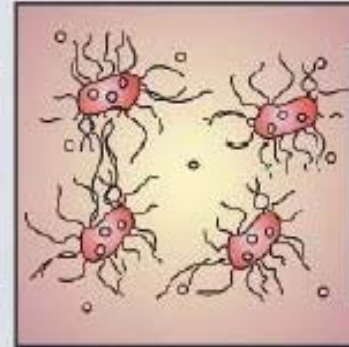
F1



Portal fibrosis



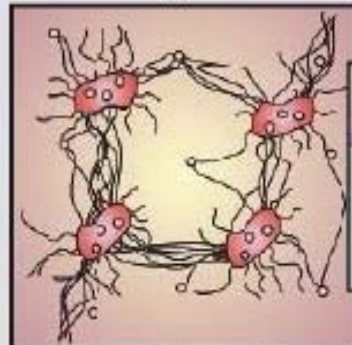
F2



Portal fibrosis with few septa



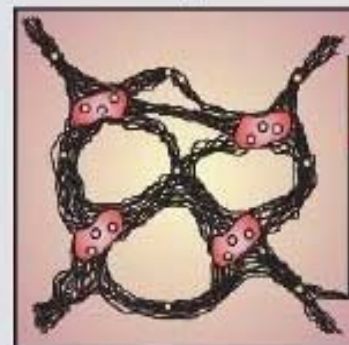
F3



Septal fibrosis



F4



Cirrhosis



Progressione della epatiti croniche



**Chronic
Hepatitis**



Cirrhosis



HCC

**Liver-related
Death**



Fattori dell'ospite:
(sesso, età, razza, fattori genetici
obesità, diabete, steatosi)



HBV



HCV



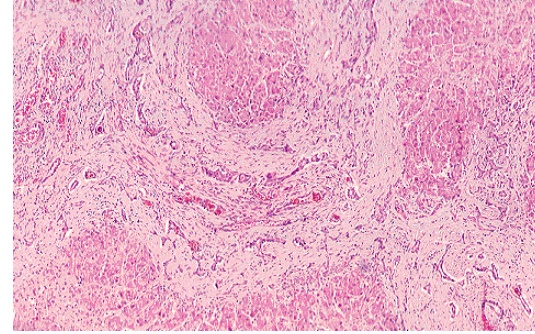
HIV



Alcool

Cirrosi

- Istologica



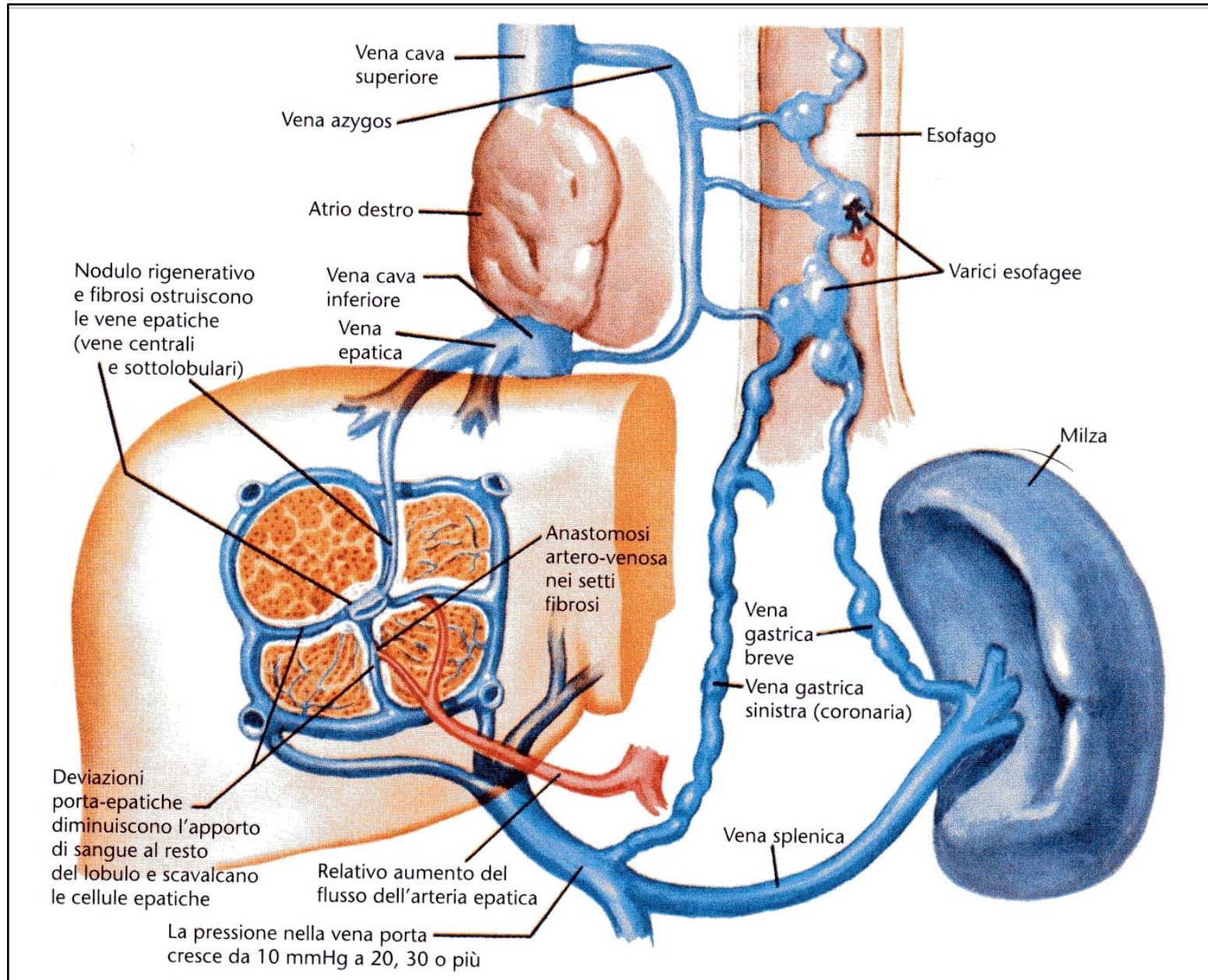
- Compensata



- Decompensata



Patogenesi dell'ipertensione portale



Conseguenze della cirrosi

- **Relative all'ipertensione portale**
 - sviluppo di varici esofagee e gastriche
- **Relative alla progressiva diminuzione della massa funzionante:**
 - **Progressiva diminuzione di:**
 - Albumina
 - Tempo di protrombina
 - **Crescente difficoltà:**
 - cromoescrettrice (progressivo aumento della bilirubina)
 - detossificante (aumento dell'ammoniemia)
- **Relative ad entrambe:**
 - ascite
 - encefalopatia epatica

Cirrosi epatica - classificazione clinica

✓ Cirrosi epatica compensata

- la funzione del fegato è ancora sufficiente e non sono ancora comparse le varie complicanze (ascite, emorragia, encefalopatia ecc.), il paziente può non presentare nessun sintomo e non accorgersi di essere malato

✓ Cirrosi epatica scompensata

- la malattia è avanzata e sono presenti i sintomi dovuti alle varie complicanze quali l'ascite, l'ittero, le emorragie, l'encefalopatia epatica, la sindrome epato-renale, la trombosi della vena porta, l'epatocarcinoma.

Clinical staging of cirrhosis (5 stages)

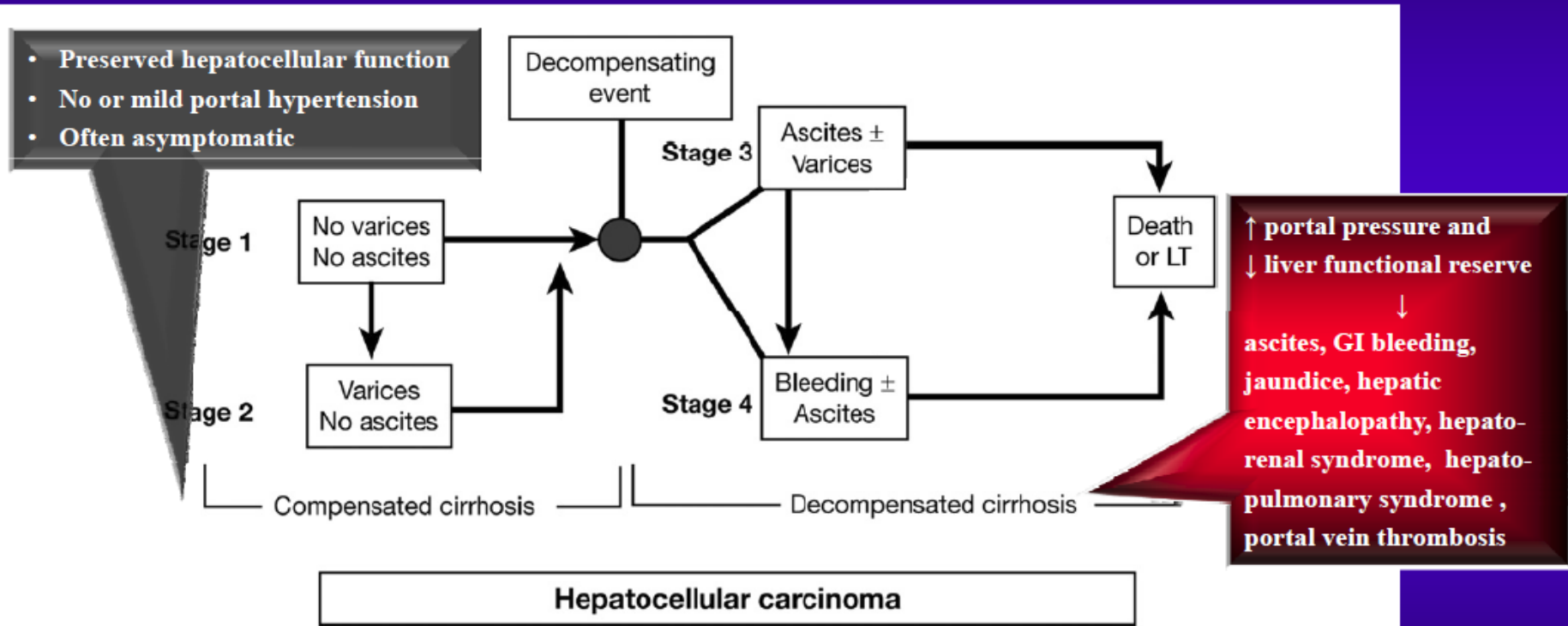


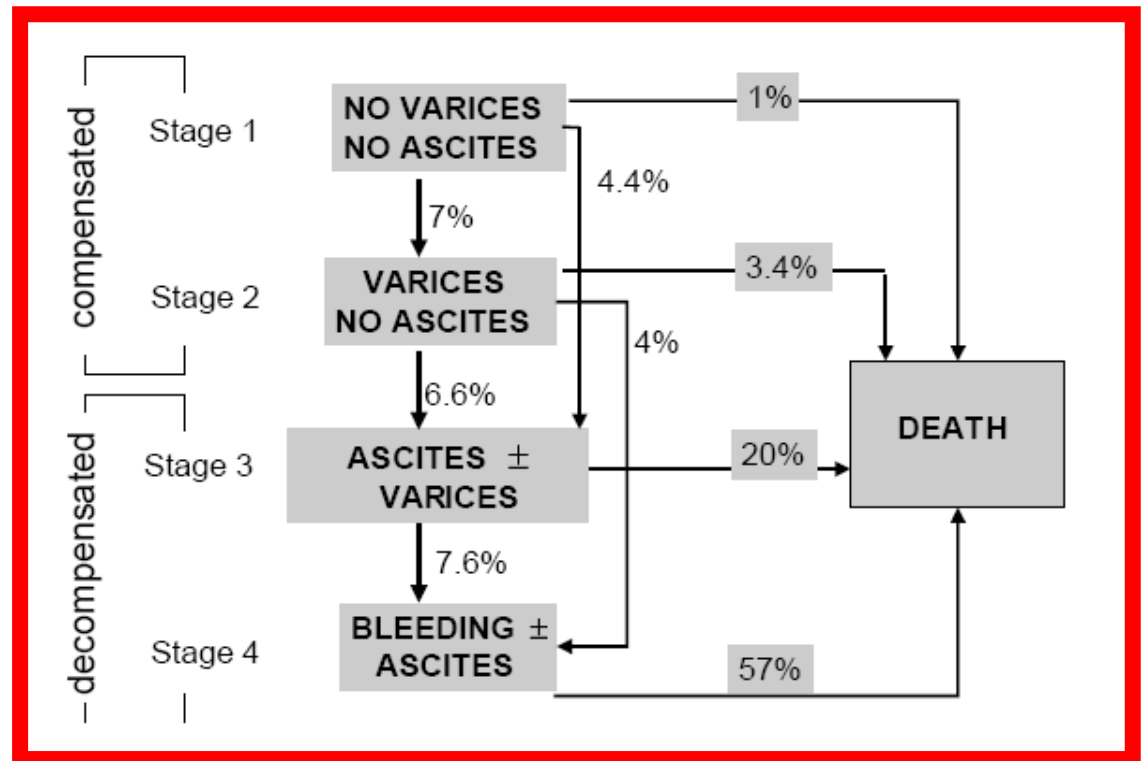
Figure 2. Clinical course and stages of cirrhosis, and a proposal for a fifth stage. A previously published staging system⁵ proposed stages 1 and 2 as compensated cirrhosis: stage 1, without esophagogastric varices or ascites (1-year mortality, <1%); stage 2, with varices but without ascites (1-year mortality, ~3%–4%). Decompensated cirrhosis comprised stage 3 with ascites ± varices (1-year mortality, ~20%), and stage 4 with bleeding ± ascites (1-year mortality, 50%, which is now becoming less). Sepsis that develops mostly in decompensated patients (1-year mortality, >60%), reflecting more advanced cirrhosis, is proposed as stage 5.

Sopravvivenza di pz cirrotici

Mediana

■ *Cirrosi compensata*
> 12 aa

■ *Decompensata*
~ 2 aa



Rischio a 1 anno

Cirrosi epatica compensata

- ✓ Praticamente asintomatica
- ✓ Astenia nelle forme virali
- ✓ Febbricola nelle forme autoimmuni
- ✓ Prurito nelle forme colestatiche
- ✓ Manifestazioni purpuriche degli arti inferiori

Cirrosi epatica compensata

- ✓ Fegato aumentato di consistenza, a margine acuto e superficie irregolare
- ✓ Splenomegalia
- ✓ Reperto occasionale di piastrinopenia o riduzione del tempo di Quick
- ✓ Ipoalbuminemia o riduzione delle colinesterasi
- ✓ Reperto occasionale di varici esofagee
- ✓ Reperto occasionale in corso di interventi chirurgici addominali

Cirrosi epatica compensata

- ✓ Esame obiettivo
- ✓ Parametri ematochimici
- ✓ Valutazione fibrosi
 - **Non invasiva**
 - Marcatori sierici
 - Ecografia
 - Elastometria
 - Fibroscan
 - Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)
 - Risonanza Magnetica Nucleare
 - **Invasiva**
 - Biopsia epatica

Cirrosi epatica compensata

✓ **Esame obiettivo**

✓ **Parametri ematochimici**

✓ **Valutazione fibrosi**

- **Non invasiva**

- **Marcatori sierici**

- **Ecografia**

- **Elastometria**

- **Fibroscan**

- **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**

- **Risonanza Magnetica Nucleare**

- **Invasiva**

- **Biopsia epatica**

Cirrosi epatica

Spider naevi



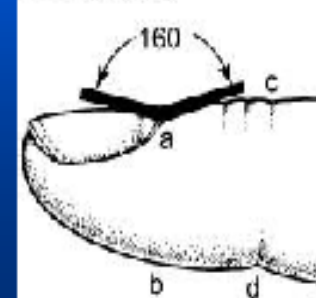
Cirrosi epatica

White nails

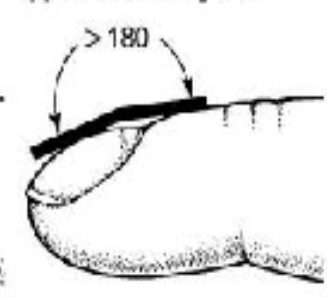
Clubbing digitale



Dito normale



Ippocratismo digitale



Cirrosi epatica

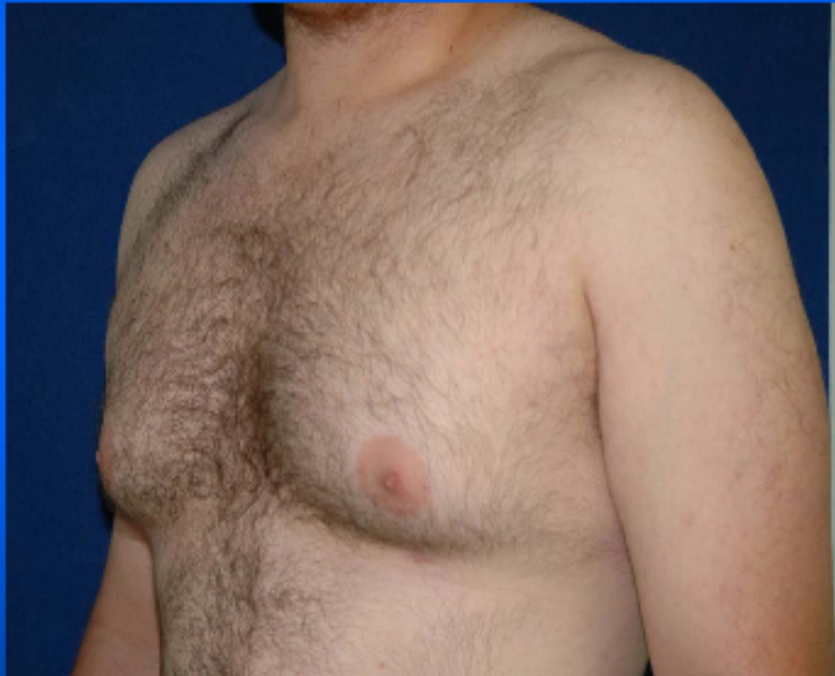
Eritema palmare

Morbo di Dupuytren



Cirrosi epatica

Ginecomastia



Cirrosi epatica

Prurigo



Cirrosi epatica compensata

- ✓ **Esame obiettivo**
- ✓ **Parametri ematochimici**
- ✓ **Valutazione fibrosi**
 - **Non invasiva**
 - **Marcatori sierici**
 - **Ecografia**
 - **Elastometria**
 - **Fibroscan**
 - **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**
 - **Risonanza Magnetica Nucleare**
 - **Invasiva**
 - **Biopsia epatica**

Cirrosi epatica

Parametri ematochimici

Eziologia

Markers virali (HCV, HBV, HDV)
Saturazione della transferrina
Ceruloplasmina e cupruria 24 h
Autoanticorpi (ANA, AMA, LKM)
Alfa1 antitripsina

Citolisi e colestasi

Transaminasi: GOT o AST e GPT o ALT
Fosfatasi alcalina
GammaGT
Bilirubina

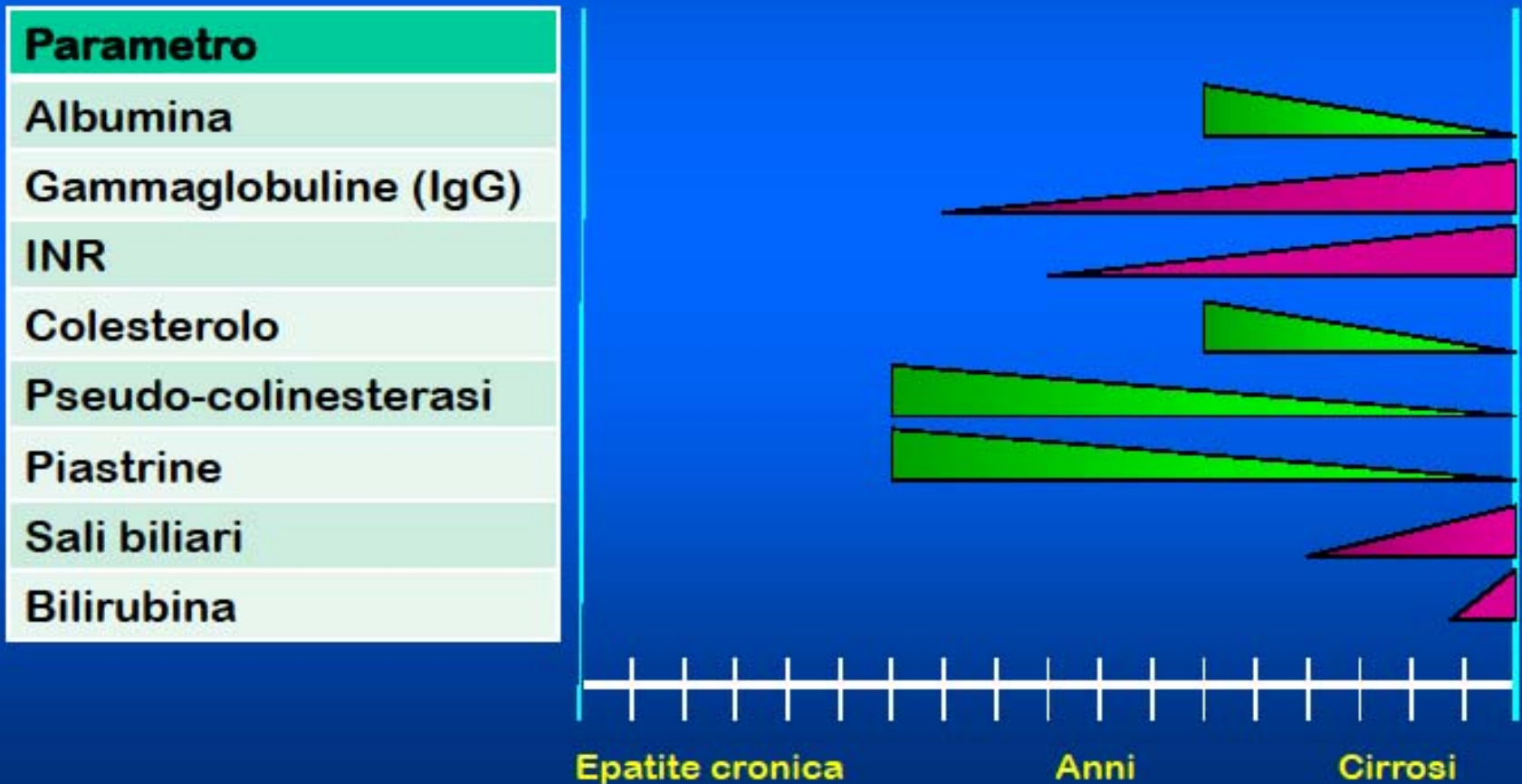
Funzionalità epatocitaria

Albumina
Tempo di Protrombina
Pseudo-colinesterasi
Bilirubina
Piastrine

Ipersplenismo

Piastrine
Leucociti
Eritrociti

Variazioni di alcuni parametri al progredire della epatite cronica



Cirrosi epatica

Parametri ematochimici e stadiazione

	1 point	2 points	3 points
Encephalopathy	Absent	Medically controlled	Poorly controlled
Ascites	Absent	Controlled medically	Poorly controlled
Bilirubin (mg/L)	<20	20-30	>30
Albumin (g/L)	<35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2

CPTA (5-6 points), CPTB (7-9 points), and CPTC (10-15 points) predict a life expectancy of 15-20, 4-14, and 1-3 years, respectively, and a perioperative mortality (abdominal surgery) of 10%, 30%, and 80%, respectively. INR=international normalised ratio.

Table 4: Child Pugh Turcotte (CPT) classification

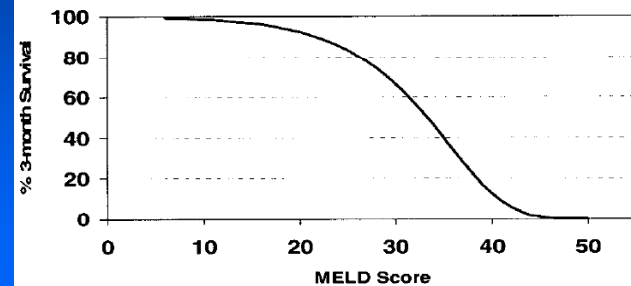
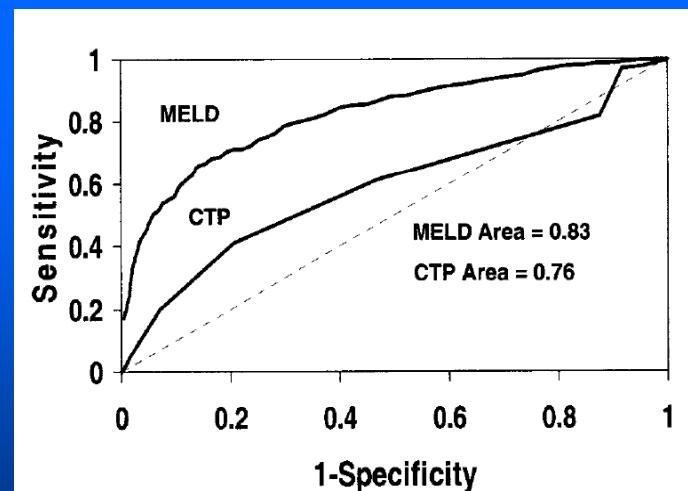


Figure 2. Estimated 3-month survival as a function of the MELD score.



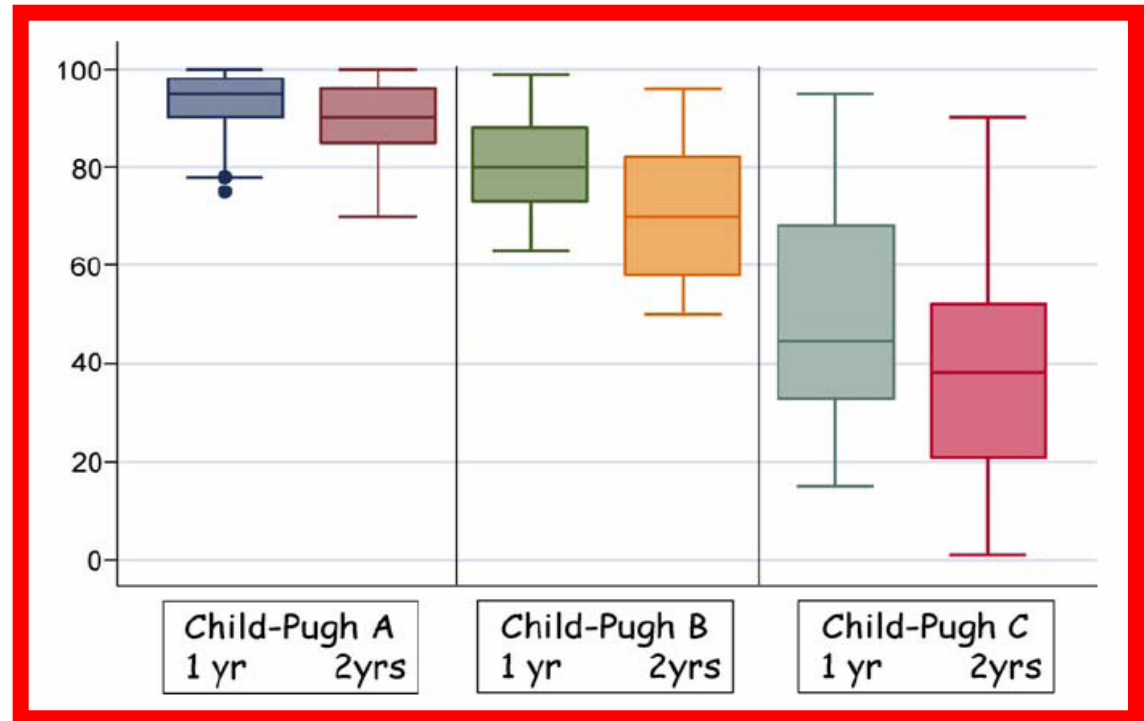
GASTROENTEROLOGY 2003;124:91-96

MELD score = $9.57 \log_e \text{ creatinine mg/dL} \times 3.78 \log_e \text{ bilirubin mg/dL} \times 11.20 \log_e \text{ INR} \times 6.43$

Survival of cirrhotic patients

Median 1- and 2-year survival by Child-Pugh class

- Class A: 95% and 90%, respectively
- Class B: 80% and 70%, respectively
- Class C: 45% and 38%, respectively



LIMITI del CHILD – PUGH

- **Discrezionalità (interpretazione spesso soggettiva dell'ascite e dell'encefalopatia)**
- **Effetto delle infusioni di albumina sullo score**
- **Variabilità dei dati di laboratorio**
- **Scarsa possibilità di stratificazione (solo 11 livelli, da 5 a 15)**
- **Effetto plafond (*ceiling effect*), che non consente di attribuire grado diverso di severità a pazienti che abbiano ad esempio BR-emia $> 3,5$ o albuminemia $< 2,5$ gr/dl**
- **Le cinque variabili hanno stesso peso nello score (contrario alla comune esperienza clinica)**

VANTAGGI del MELD score

- **Introduzione della creatinina tra i parametri clinici per la definizione della severità della patologia epatica**
- **Attribuzione di differente peso ai differenti parametri impiegati (INR > Creat > Bilirub)**
- **Produzione di una scala continua di valori assoluti (da 6 a 40) che permettono di distinguere tra due o più pz epatopatici**

LIMITI del MELD score

- **Nato per classificare pz candidati a TIPS**
- **Validato in popolazioni di pz in fase di malattia avanzata**
- **Privo di alcuni parametri (ascite; encefalopatia)**
- **Variabilità laboratoristica**
- **Effetto della terapia (diuretici su creatininemia)**
- **Non contempla alcune complicanze della cirrosi (ipertensione portale, ipersplenismo, emorragia digestiva, infezioni, iposodiemia)**
- **Non discrimina bene la gravità di**
 1. **Epatopatie colestatiche**
 2. **Epatop metaboliche congenite**
 3. **Complicanze correlate all'ipertensione portale (sanguinamenti GI e ascite refrattaria; sindrome epatorenale)**

Cirrosi epatica compensata

- ✓ **Esame obiettivo**
- ✓ **Parametri ematochimici**
- ✓ **Valutazione fibrosi**
 - **Non invasiva**
 - **Marcatori sierici**
 - **Ecografia**
 - **Elastometria**
 - **Fibroscan**
 - **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**
 - **Risonanza Magnetica Nucleare**
 - **Invasiva**
 - **Biopsia epatica**

Cirrosi epatica compensata: Ecografia

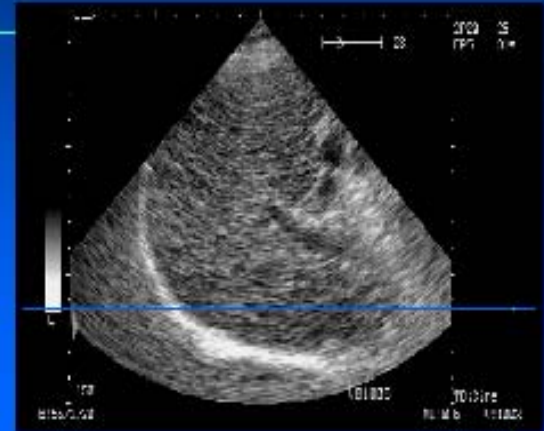
Parametri valutabili

▪ epatici

- dimensioni
- morfologia
- margini
- tessitura parenchimale
- ecogenicità del parenchima
- alterazioni localizzate della struttura parenchimale

▪ extraepatici

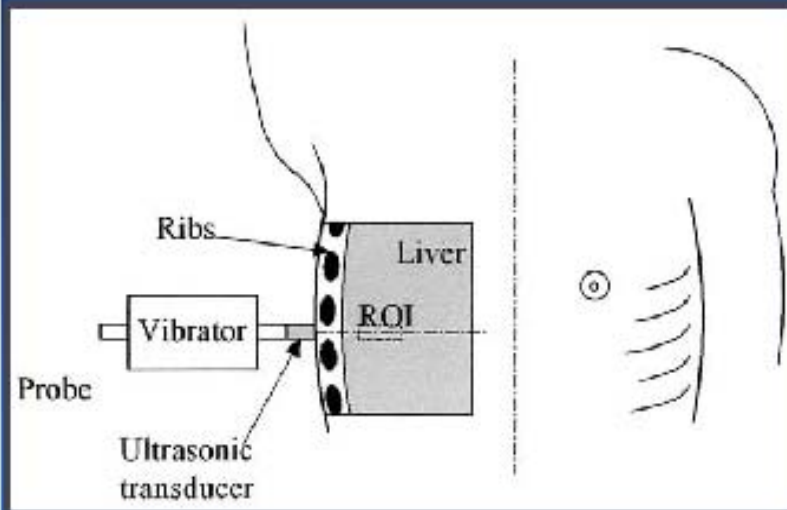
- asse spleno-portale (dimensioni, morfologia e flussimetria)
- milza
- presenza di versamento liquido endoperitoneale



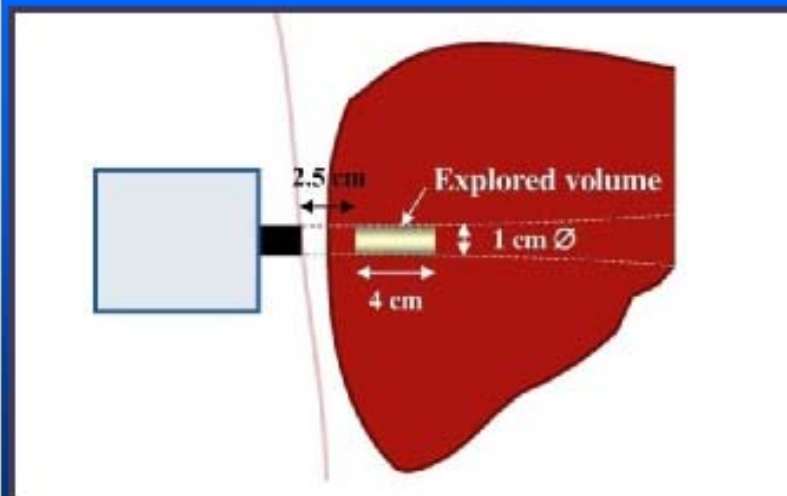
Cirrosi epatica compensata

- ✓ Esame obiettivo
- ✓ Parametri ematochimici
- ✓ Valutazione fibrosi
 - Non invasiva
 - Marcatori sierici
 - Ecografia
 - Elastometria
 - Fibroscan
 - Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)
 - Risonanza Magnetica Nucleare
 - Invasiva
 - Biopsia epatica

Fibroscan : basi tecniche



Il Fibroscan misura la rigidità del tessuto epatico (**Stiffness**) misurando la velocità con cui un'onda a bassa frequenza (50 Hz), si muove nella regione di interesse (ROI). Il dato è espresso in Kilopascal.



La ROI esplorata durante l'esame elastografico si colloca tra i 2,5 ed i 6,5 cm al di sotto del piano cutaneo e rappresenta 1/500 dell'intero parenchima epatico.

Cirrosi epatica compensata

✓ Esame obiettivo

✓ Parametri ematochimici

✓ Valutazione fibrosi

- **Non invasiva**

- Marcatori sierici

- Ecografia

- Elastometria

- Fibroscan

- Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

- Risonanza Magnetica Nucleare

- **Invasiva**

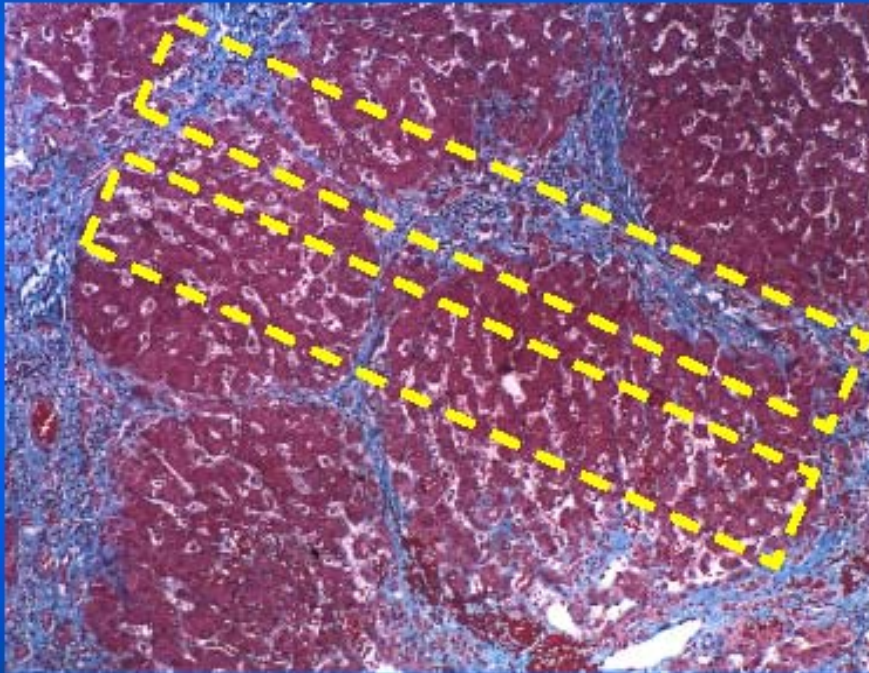
- Biopsia epatica

Limiti della biopsia epatica nella valutazione della fibrosi

- ✓ Variazioni tra gli osservatori
- ✓ Eterogeneità del campione
- ✓ Preferenza del paziente
- ✓ Morbidità

Valutazione della fibrosi epatica: La biopsia epatica

The best not the gold standard

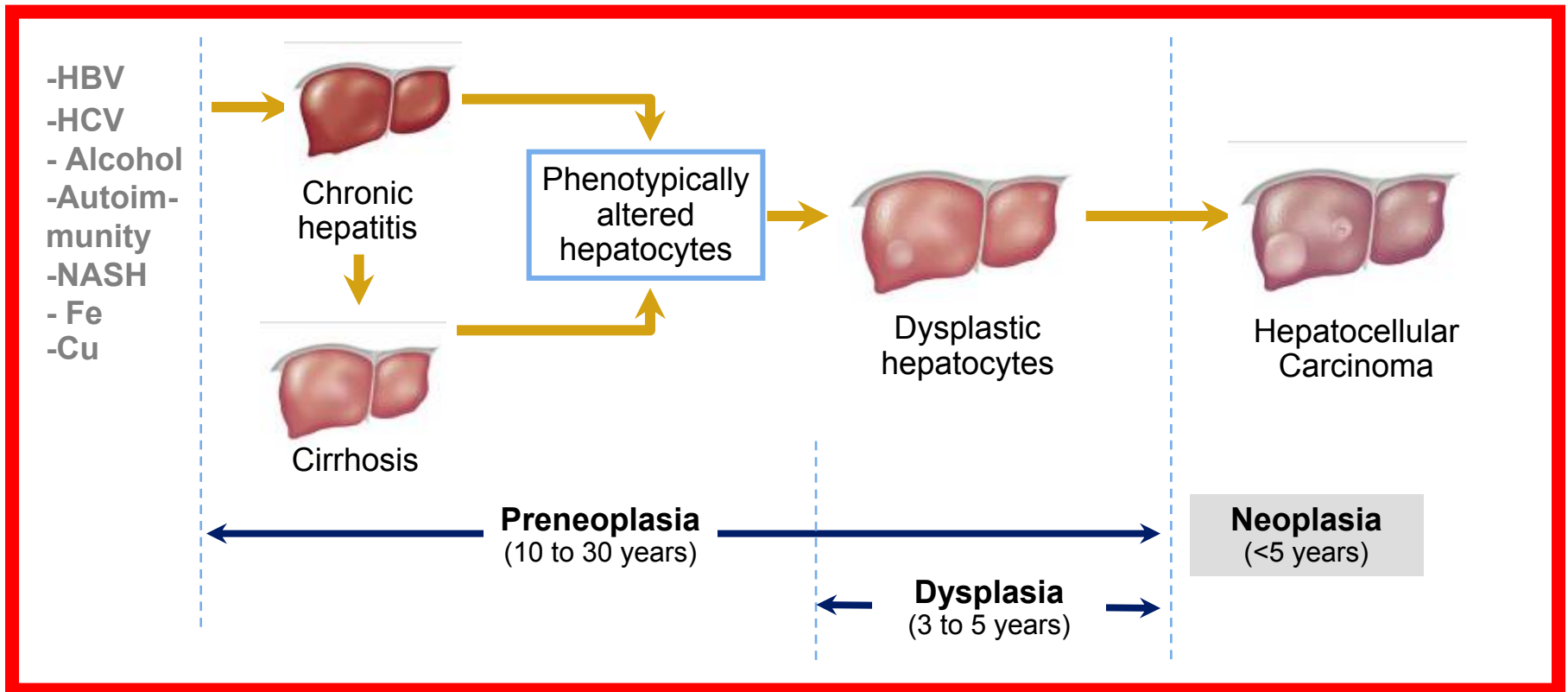


- Dubbi sulla reale rappresentatività del campione bioptico (1/50.000 del fegato).
- La regola del “*Larger is better*” sembra condivisibile.

Conclusioni

- ✓ La diagnosi di cirrosi scompensata è semplice e non necessita dell'impiego di molte risorse
- ✓ La diagnosi di cirrosi compensata può essere difficile ed è basata sulla integrazione di numerose informazioni derivanti da:
 - Anamnesi
 - Esame fisico del paziente
 - Esami di laboratorio
 - Esami strumentali: ecografia ed elastometria
 - Esame istologico di un campione di parenchima epatico

HCC: Pathogenesis

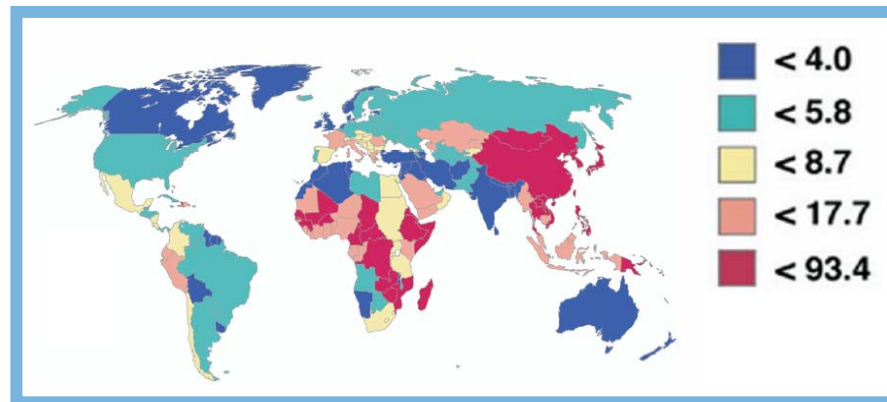


Large Liver Cell Dysplasia in 71-85% HCV Cirrhosis and 100% HBV Cirrhosis explanted livers

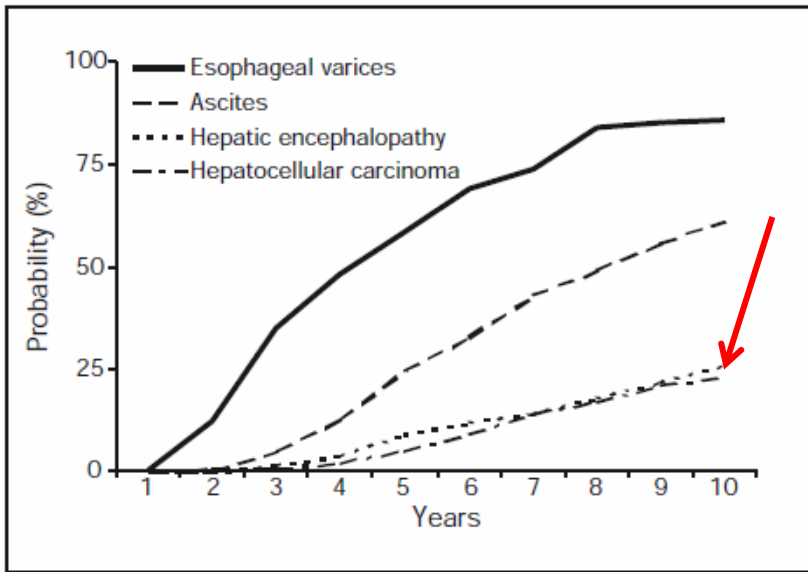
Epidemiologia HCC

- Il 5° dei tumori in ordine di frequenza nel mondo
- La 3^a più frequente causa di morte tumore-correlata
- Incidenza in Italia 13.5/100,000 (♂) 4.6/100,000 (♀)
- Alta correlazione con età (da 75 aa in su)
- Cause in ordine di frequenza (dati ITA.LI.CA.): 49% HCV
21% Alcol combinazione virus epatitici/alcol 12%

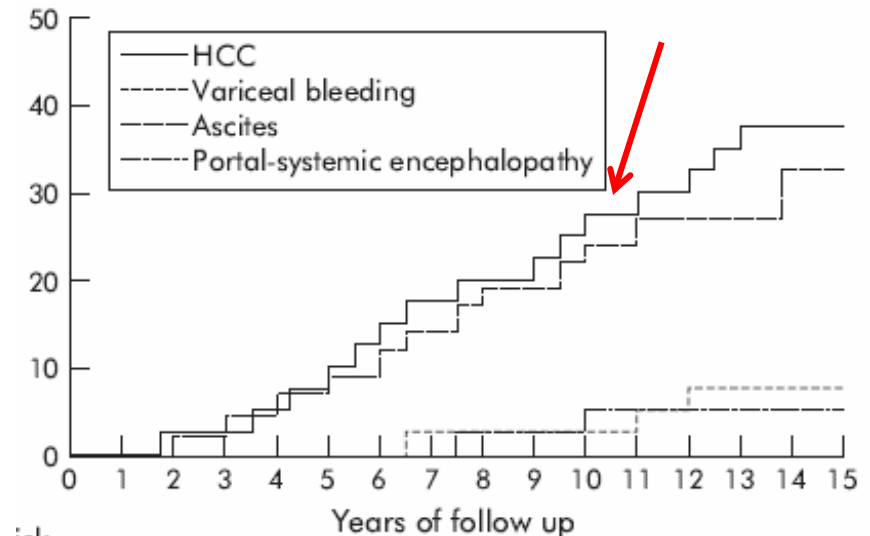
Regional variations in the mortality rates of HCC categorized by age-adjusted mortality rates



Incidenza HCC in Italia: cambiamenti nel tempo



Gentilini P, et al. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 66-72

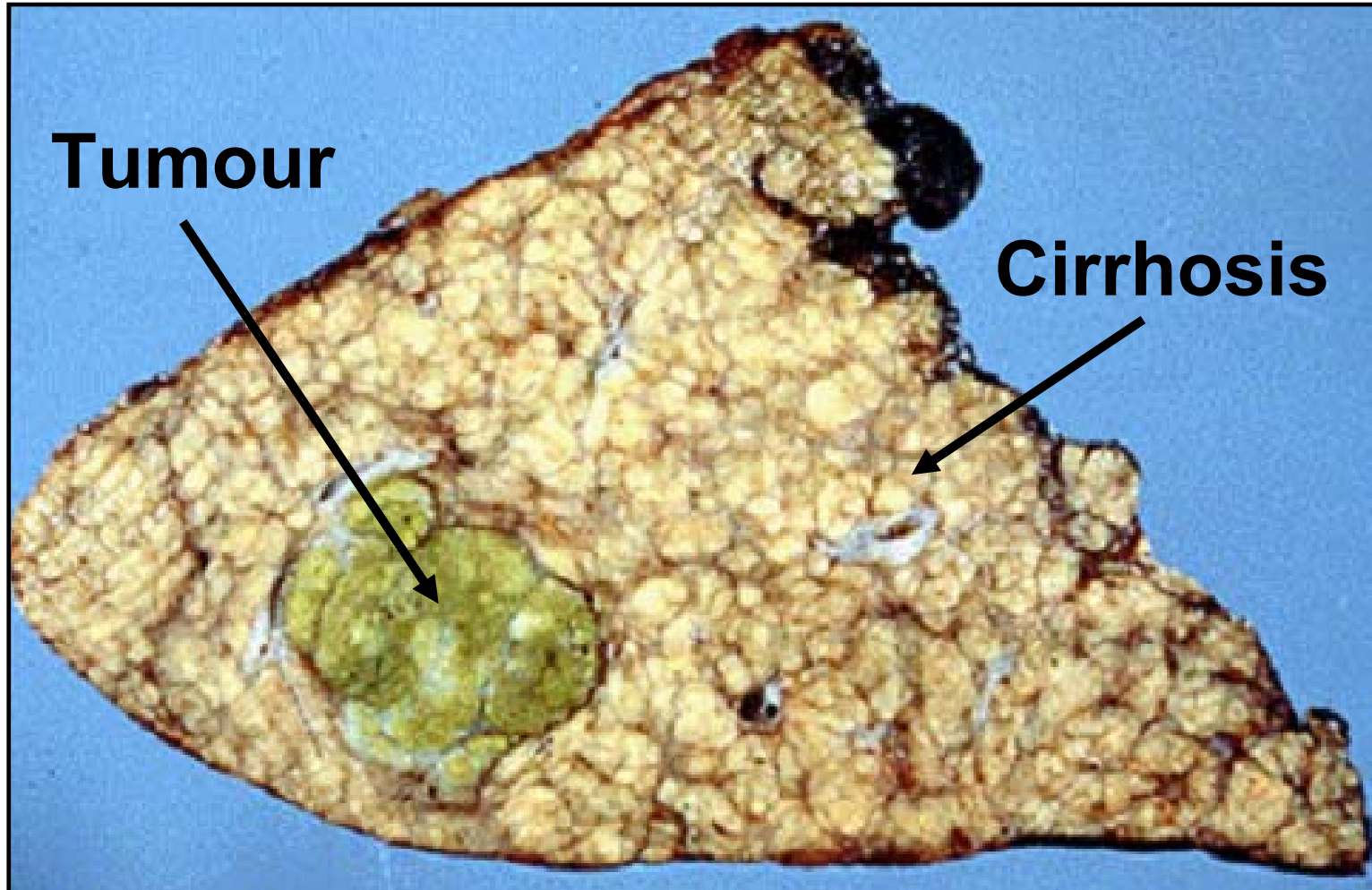


Benvegnù L, et al. *Gut* 2004; 53: 744-749

Hepatocellular carcinoma (HCC) is very frequently associated with cirrhosis

- **ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer) database (3027 HCC patients managed in 11 centres)**
- **In 96.1% cases HCC was associated with cirrhosis**
- **Among the non-cirrhotic patients:**
 - **116 (3.8%) had a chronic non-cirrhotic liver disease (hepatitis, fibrosis or fatty liver)**
 - **18 (0,6%) not specified**

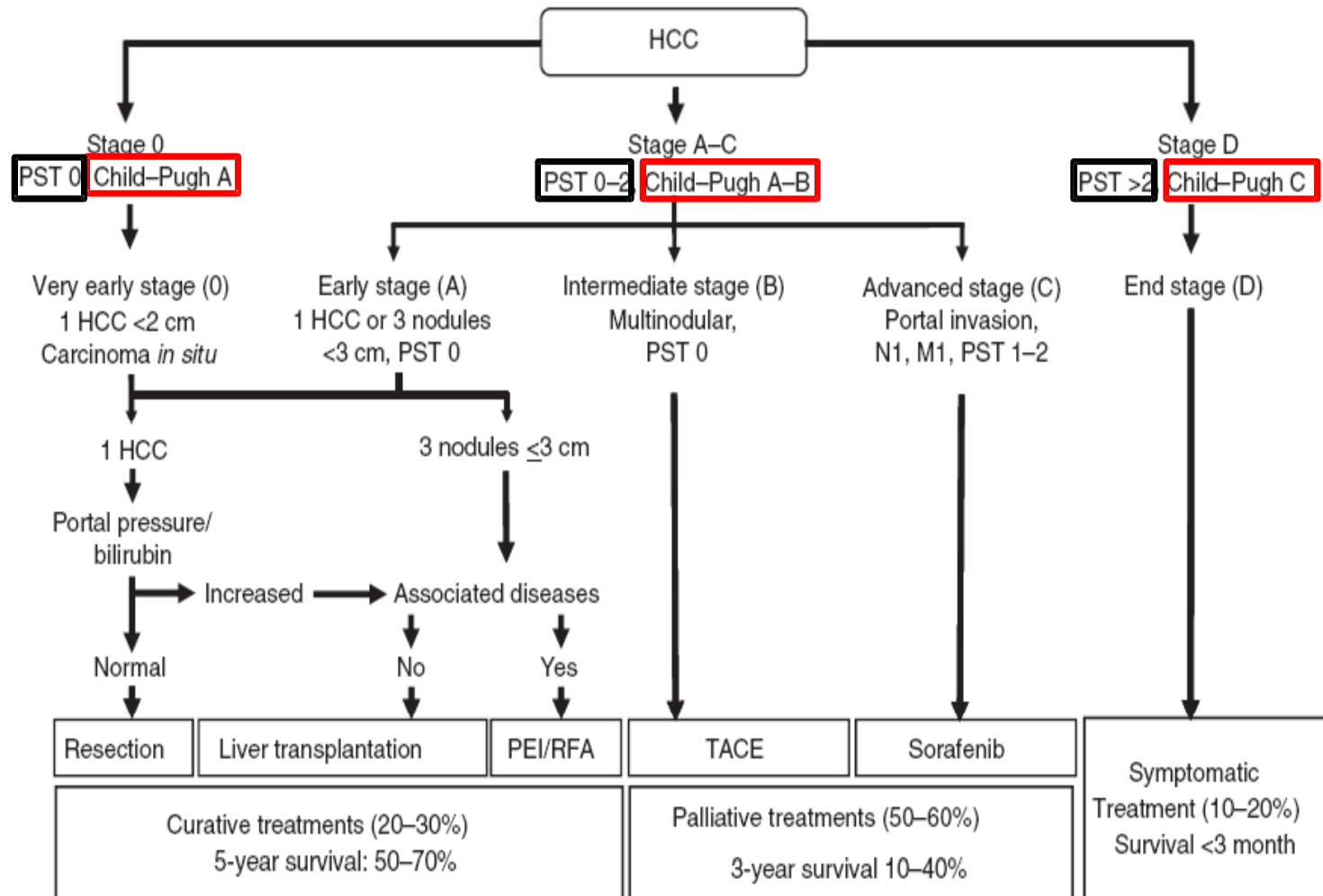
HCC: two diseases in one



The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging Classification for HCC

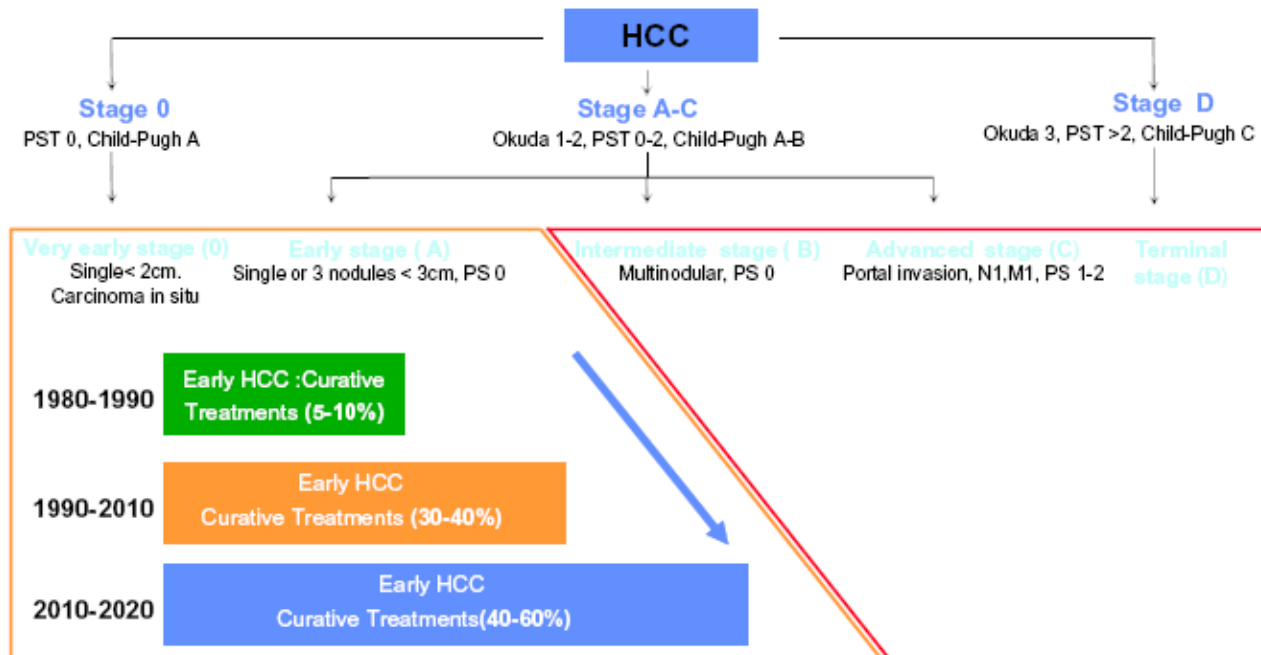
	BCLC stage	Performance status	Tumor volume, number and invasiveness	Child-Pugh
0	Very early	0	Single < 2 cm Carcinoma in situ	A
A	Early	0	Single or 3 nodules < 3 cm	A – B
B	Intermediate	0	Multinodular	A – B
C	Advanced	1 – 2	Portal invasion N1M1	A – B
D	Terminal	> 2	Any of above	C

The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system of hepatocellular carcinoma (HCC)

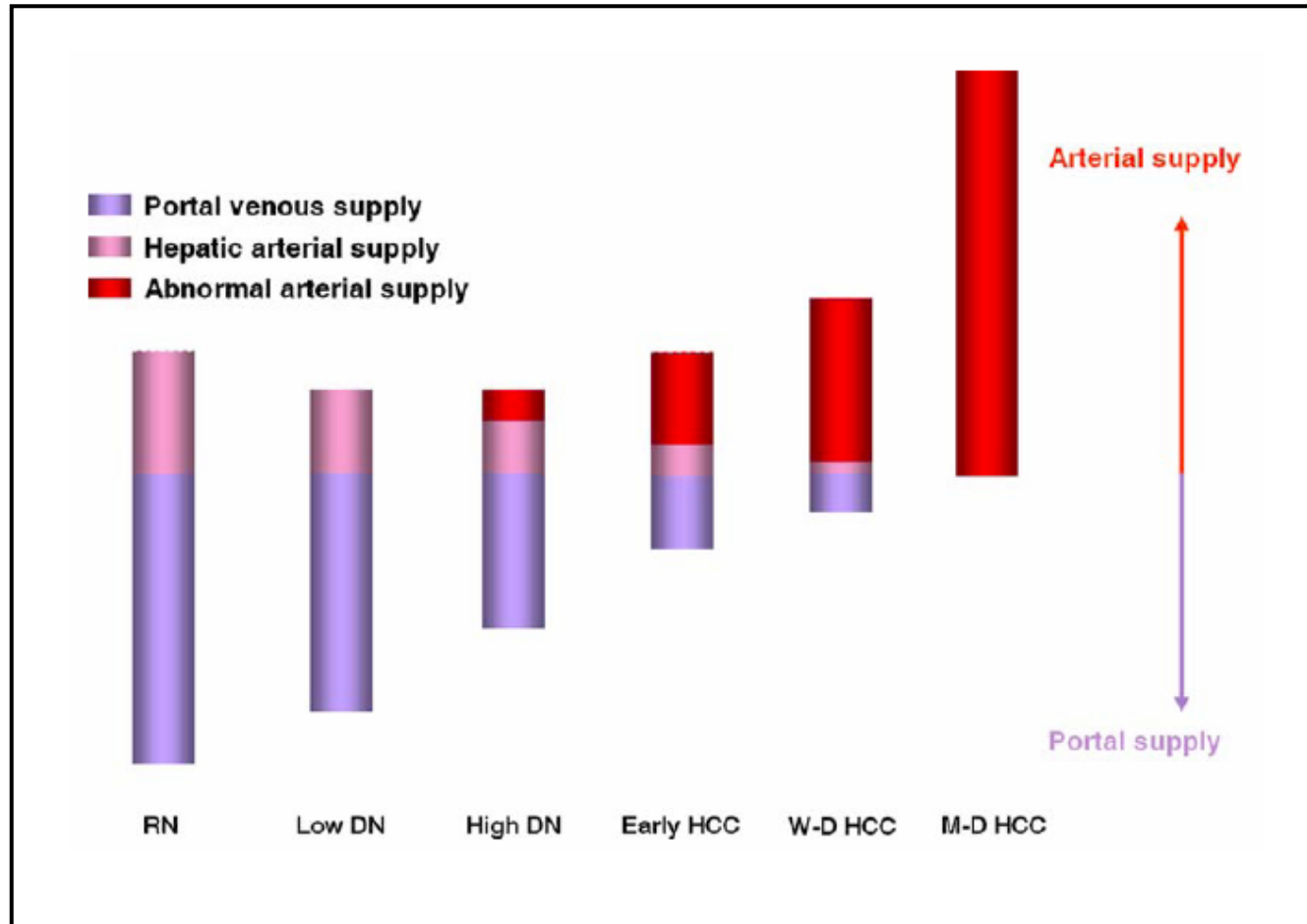


Diagnosis of early HCC-curative treatments

Trends in Western countries, 1980-2020



Blood supply in Hepatocarcinogenesis



Sorveglianza per HCC

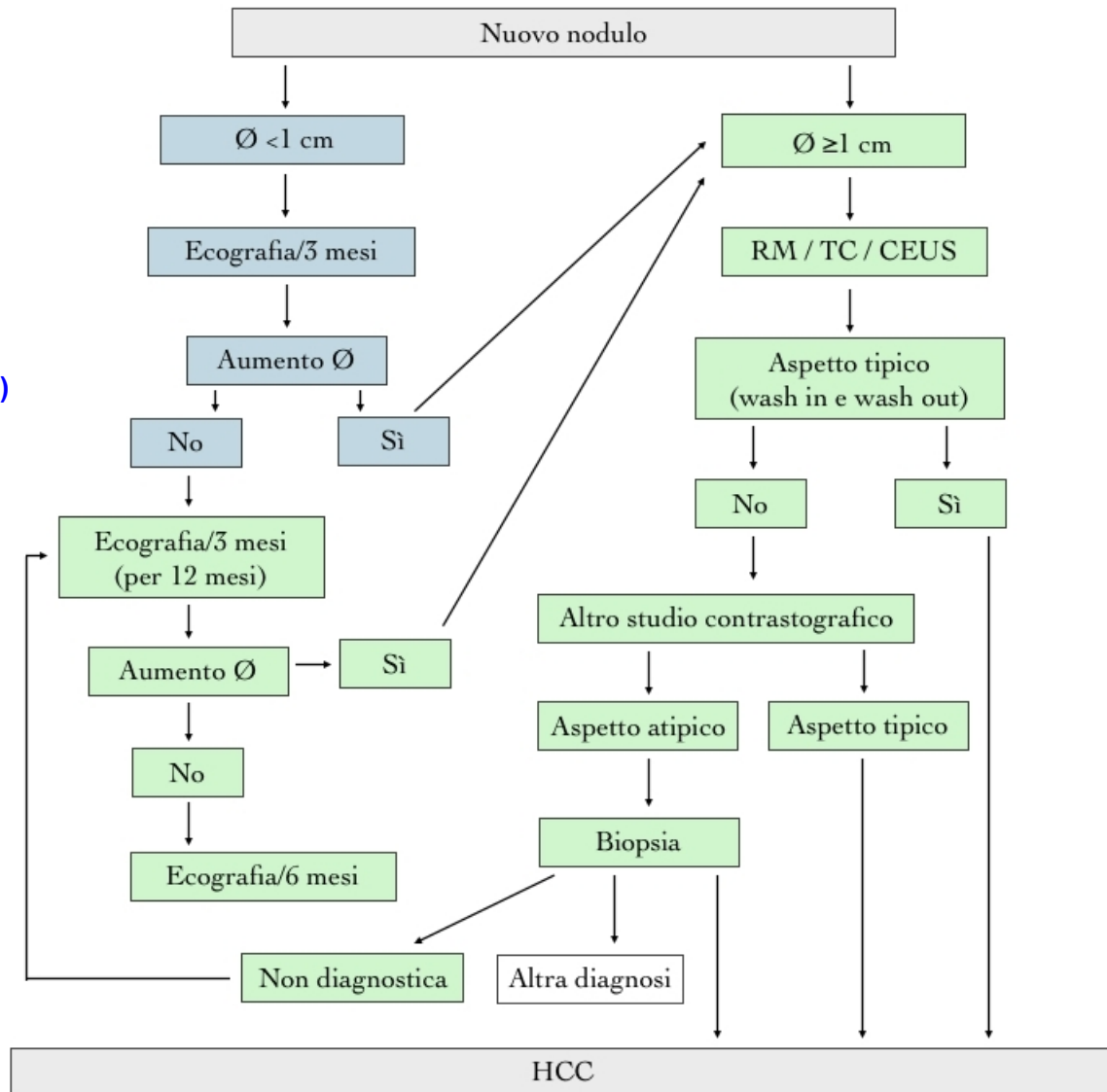
- *Sorveglianza è l'applicazione ripetuta di tests di screening in pazienti a rischio di HCC.*
- *Scopi della sorveglianza sono:*
 - Individuare l'HCC in fase precoce, in stadio asintomatico, quando le terapie curative possono essere applicate
 - Diminuire la mortalità tumore-relata
- *The current recommended surveillance schedule is ultrasound and alpha-fetoprotein determination every 6 month.*
- *Recently the American Association for the Study of the Liver (AASLD) proposed surveillance with only ultrasonography (high rate of false positive and false negative of alpha-fetoprotein).*



AISF

(Associazione Italiana per lo Studio del Fegato)

**Raccomandazioni
per la Gestione
Integrata del Paziente
con sospetto
EPATOCARCINOMA**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



- Sorveglianza
- Diagnosi precoce
- Percorsi diagnostici per gestione integrata
- Trattamento multimodale