

## REVISIONE

## Accesso

# Carcinoma epatocellulare nell'adulto pazienti talassemici: un'opinione di esperti sulla base delle prove attuali

Alessandra Mangia <sup>1</sup>, Davide Bellini <sup>2</sup>, Umberto Cillo <sup>3</sup>, Andrea Laghi <sup>4</sup>, Giuseppe Pelle <sup>5</sup>, Vanna Maria Valori <sup>6</sup> e Eugenio Caturelli <sup>1</sup>

## Astratto

La beta-talassemia rappresenta un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie dell'emoglobina, tra le più comuni malattie genetiche nel mondo, frequenti nel bacino del Mediterraneo. Come la sopravvivenza dei pazienti con beta talassemia aumentato nel tempo, si osservano complicazioni precedentemente sconosciute con crescente frequenza. Tra loro, un è stato registrato un aumento del rischio di carcinoma epatocellulare (HCC). Il nostro scopo è ridurre le disuguaglianze nella diagnosi trattamento e per offrire ai pazienti raccomandazioni univoche in qualsiasi istituzione.

I membri del panel - gastroenterologi, radiologi, chirurghi e oncologi - sono stati selezionati sulla base dei loro record di pubblicazione e competenza. Tredici domande cliniche, derivate da esigenze cliniche e un'integrazione di tutti i suggerimenti dei membri del comitato, sono stati formulati. Approccio Delphi modificato che coinvolge un dettagliato a questo lavoro è stata applicata la revisione della letteratura e il giudizio collettivo di esperti.

Tredici affermazioni sono state derivate da pareri di esperti basati sulla letteratura corrente, su elaborati di recente recensioni e sui progressi tecnologici. Ogni affermazione è discussa in un breve paragrafo che riporta il prove chiave attuali. Poiché si tratta di un problema emergente, il numero di articoli sull'HCC nei pazienti con beta talassemia lo è limitato e basato su casi aneddotici piuttosto che su studi controllati randomizzati. Pertanto, il pannello ha discusso, passo dopo passo, le possibili differenze tra pazienti beta-talassemi e non beta-talassemi.

Nonostante la scarsità della letteratura, sono state generate affermazioni pratiche e concise.

Questo documento offre una guida pratica organizzata da dichiarazioni che descrivono come gestire l'HCC nei pazienti con beta-talassemia.

Parole chiave: beta talassemia, carcinoma epatocellulare, HCC, sovraccarico di ferro, HCV, HBV, RMI, TACE, TARE, OLT

## Sfondo

La beta-talassemia rappresenta un gruppo eterogeneo di disturbi ereditari nella sintesi dell'emoglobina. esso riguarda pazienti omozigoti e doppi eterozigoti con delezioni nei geni delle catene  $\beta$  e  $\delta\beta$ , in generale, difetti genetici delle catene  $\beta$  in generale. Beta-talassemia è tra le malattie genetiche più comuni in

mondo, frequente nel bacino del Mediterraneo. Beta- i pazienti con talassemia presentano una sintesi ridotta o assente delle catene della beta globina, conseguente anemia da eripulsa la distruzione nel midollo osseo e il rosso distruzione delle cellule nel sangue periferico, eritropoiesi e sovraccarico di ferro. Come pazienti con beta talassemia la sopravvivenza è aumentata nel tempo [1-3] nuovo in precedenza si osservano complicazioni sconosciute, incluso un aumento del rischio di carcinoma epatocellulare (HCC).

Oltre ai fattori riportati in non beta- pazienti con talassemia, il rischio di sviluppo di HCC in

\* Corrispondenza: [a.mangia@tin.it](mailto:a.mangia@tin.it)

<sup>1</sup> Unità di Fegato, Dipartimento di Scienza e Medicina, Fondazione IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italia

L'elenco completo delle informazioni sull'autore è disponibile alla fine dell'articolo

© L'autore. 2020 Open Access Questo articolo è concesso in licenza con licenza Creative Commons Attribution 4.0 International, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi mezzo o formato, a condizione che tu fornisca credito appropriato all'autore o agli autori originali e alla fonte, fornire un collegamento alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche. Le immagini o altro materiale di terze parti in questo articolo sono inclusi nella Creative Commons dell'articolo licenza, se non diversamente indicato in una linea di credito al materiale. Se il materiale non è incluso nelle Creative Commons dell'articolo licenza e l'uso previsto non è consentito dalla normativa legale o eccede l'uso consentito, sarà necessario ottenere permesso direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitare <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. La rinuncia alla dedizione di dominio pubblico di Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) si applica a dati resi disponibili in questo articolo, salvo diversa indicazione in una linea di credito ai dati.

la beta-talassemia è legata a diversi fattori: l'alto rischio di infezioni trasmesse da trasfusioni di sangue, risposta possibile di malattie epatiche croniche come l'HCV e, a livelli inferiori, HBV; il discutibile rischio che le trasfusioni di sangue inibiscono la sorveglianza immunitaria contro il cancro [ 4 ] e, soprattutto importante, il rischio peculiare, rispetto ad altri

disturbi del sangue dipendenti dalla trasfusione, che progrediscono. Il sovraccarico di ferro sivo favorisce la trasformazione neoplastica del fegato

Nei pazienti con beta- dipendente da trasfusione (TD) talassemia major (TM), il sovraccarico di ferro non è solo un sequenza di trasfusioni di sangue, ma anche l'effetto diretto dell'aumentato assorbimento del ferro. Al contrario, nei pazienti con talassemia intermedia (TI) -definita come clinica variante della talassemia caratterizzata da una talassemia fenotipo di grado lieve-moderato di gravità in grado di mantenere livelli di emoglobina pari a 7 g / dl senza regolare trasfusione (NTD), sovraccarico di ferro, oltre all'aumento l'assorbimento, è dovuto a un'eritropoiesi inefficace. Di Più- oltre, la chelazione del ferro, regolare nella beta-talassemia TD, è meno codificato in NTD.

Accumulandosi negli epatociti, il ferro svolge un ruolo diretto ruolo nello sviluppo del cancro [ 5 , 6 ]. Eccesso di ferro non autoried dalla transferrina come negli individui normali, ma rilevata in forme denominate ferro labile, promuove O reattivo per-mazione e danneggia gravemente le membrane lipidiche, intracellulari e proteine lulari e DNA [ 7 ]. Le conseguenze sono mutazioni in alcuni "geni oncosoppressori" inclusi p53 e nei geni di "riparazione del DNA".

Oltre a questi meccanismi che portano alla neoplasia trasformazione, il sovraccarico di ferro favorisce la progressione della fibrosi dall'attivazione delle cellule stellate e da un effetto pro-fibrogenico della perossidazione lipidica ed è anche associata a alterazioni munologiche responsabili dei macrofagi funzione [ 8 ].

Il sovraccarico di ferro e l'infezione da HCV rappresentano ent fattori di rischio per la progressione della fibrosi epatica [9] e il loro la convivenza aumenta enormemente il rischio di cirrosi. Grazie allo screening dei donatori di sangue [10] e al possibilità di curare l'infezione da HCV mediante azione diretta antivirali (DAA), in grado di indurre un effetto virologico sostenuto risposta alla settimana 12 di follow-up (SVR12) del 98% in pazienti con beta talassemia con infezione da HCV [11] -ma anche sicuro e facile da gestire, il rischio relativo di HCC lo è dovrebbe diminuire in modo significativo nel tempo. Mentre rischio L'HCC correlato all'HCV diminuirà, l'impatto del ferro il sovraccarico nello sviluppo della cirrosi persisterà a meno che non viene intrapreso un programma di chelazione efficiente. rimangono il problema. Attualmente, l'HCC è stato diagnosticato anche nei pazienti con TI NTD, che attualmente rappresentano in Italia circa 1/3 del totale pazienti con talassemia.

Nonostante l'accumulo di conoscenze in questo campo, non hanno linee guida pratiche su HCC nella beta-talassemia stato pubblicato finora. Di conseguenza, per beta-pazienti talassemici, il rischio di non ricevere il meglio

esiste un trattamento, a causa della limitata competenza locale. Il scopo di questo lavoro è ridurre le disuguaglianze nella diagnosi e il trattamento dell'HCC e per offrire la beta talassemia pa-offre la migliore assistenza condivisa in ogni singola istituzione.

### Corpo principale

Qual è la prevalenza e l'incidenza dell'HCC nella beta-talassemia e nei pazienti in alto rispetto ai pazienti non beta-talassemi?

*L'incidenza e la prevalenza di HCC non differiscono tra la beta talassemia e pazienti non beta-talassemi.*

Secondo il rapporto AIOM del 2019, 33.000 pazienti ha avuto diagnosi di HCC in Italia tra il 2013 e il 2018 [12].

Tra i pazienti con beta talassemia, prevalenza di HCC variava dal 2,3% in Grecia all'1% in Italia [ 1 , 13 ]. Un altro studio ha riportato che la prevalenza di HCC nei pazienti maschi livelli con beta-talassemia è 6 volte superiore rispetto a soggetti non beta talassemici [ 14 ].

Incidenza di HCC, standardizzata per età nei pazienti non beta i pazienti con talassemia possono essere stimati a 10,9 / 100.000 P / Y per gli uomini e 3.1 / 100.000 P / Y per le donne [13]. inci- in italiano è stata stimata una dence di 1.02 / 100.000 P / Y Registro talassemia comprendente 5855 pazienti [1]. Annuale un'incidenza del 2% è stata riportata in una coorte di 108 TM o TI sotto sorveglianza statunitense (C) [15].

Chi sono i pazienti beta-talassemi a rischio di HCC who bisogno di sorveglianza?

*Oltre ai criteri di sorveglianza standard nei pazienti senza beta-talassemia, i pazienti da sorvegliare sono pazienti beta-talassemi (o TM o TI) con:*

*-epatite cronica HBV o HCV, con o senza sovraccarico di ferro*

*-Cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, con o senza sovraccarico di ferro, incluso i loro soggetti in lista d'attesa per trapianti*

*-sovraccarico di ferro, indipendentemente dalla presenza di cirrosi*

Tra i pazienti senza beta-talassemia, si verifica l'HCC più frequentemente nei pazienti con epatite da HCV o HBV o l'abuso di alcol. In Italia, il numero di pazienti con L'HCC è in aumento, sebbene i fattori eziologici lo siano in diminuzione. All'interno della coorte ITALICA è aumentato l'HCC da 624 a 1130 nel tempo [16]. Un calo del percentuale di HCC correlato all'HCV dal 51 al 49% e di quello correlato all'HBV dal 3,3 al 2,1% [17]. Inoltre, è stato riportato un HCC correlato all'HBV dal 3,3 al 2,1% [17]. Attualmente, l'HCC correlato alle infezioni da HCV e HBV acconta per il 50% dei tumori epatici mentre l'HCC è correlato a L'eziologia non virale rappresenta il 32,4% [ 18 ].

Nei pazienti con beta talassemia, l'infezione da HCV con o senza sovraccarico di ferro è stata l'e- ologia fino a poco tempo fa. In coloro che hanno ricevuto sangue trasfusioni prima del 1990, la prevalenza dell'infezione da HCV era

proporzionale al numero di unità trasfuse. In stud- s pubblicati nel 2000, HCV Ab è risultato positivo nell'85% dei pazienti italiani con beta talassemia [ 19 , 20 ]. HCV attivo l'infezione confermata dalla replicazione dell'RNA dell'HCV è stata mostrato nel 50% dei soggetti positivi per HCVAb [ 21 ]. Più alto tassi di pazienti positivi anti-HCV sono stati riportati fino a 1992 in Grecia [22].

Un attento screening dei donatori ha ridotto la correlazione con il rischio trasfusionale a 0,1 per 1.000000 [ 23 , 24 ]. Perciò, pazienti con beta talassemia, infettati prima del 1990, risentirsi del gruppo principale a rischio di sviluppare cirrosi e

infezioni [ 1 , 27 , 28 ]. Diversi meccanismi principali di la cancerogenesi è stata ipotizzata [27 -30].

### Cirrosi

La cirrosi epatica è il principale fattore di rischio per l'HCC. Nei pazienti senza beta talassemia, studi di coorte hanno dimostrato che la mortalità nell'HCC dipende dalla verità della cirrosi sottostante, la principale eziologica fattori come HCV ed emocromatosi [ 31 ]. Inserisci- i fattori di rischio nazionale erano la presenza di un virale attivo

HCC. Poiché la maggior parte dei pazienti è stata trattata con IFN ± RBV in passato o con DAA dal 2014, il rischio di cirrosi di eziologia virale diventerà meno rilevante in futuro.

#### HBV

Per molti anni, i bambini beta-talassemici sono stati considerato a rischio di infezione da HBV. Attualmente, la vaccinazione programmi di azione e screening dei donatori di sangue sono stati dimostrato di ridurre drasticamente l'incidenza di infezioni da HBV in Italia.

Il virus dell'epatite B si integra nel DNA umano ed è associato a un rischio intrinseco di induzione di HCC. Prevalenza dell'infezione da HBV nell'area mediterranea varia dallo 0,8% in Turchia [25] al 29% in Egitto [26]. Nel registro italiano delle talassemie, un'infezione attiva da HBV è stato diagnosticato nel 5% dei pazienti con HCC, mentre un passato L'infezione da HBV basata su anti HbcAg era positiva osservato nel 58% dei casi [1].

#### Sovraccarico di ferro

Gli epatociti sono i principali siti di immagazzinamento del ferro. Non esistono meccanismi biologici per l'escrezione di ferro in eccesso. Il sovraccarico di ferro è definito come un aumento del ferro corporeo totale e il fegato è l'organo più colpito. Ferro sovraccarico nella beta-talassemia si verifica quando (a) accumulazione di ferro è insufficiente per sopportare l'eccesso di ferro da cui deriva il catabolismo degli eritrociti e aumento dell'assorbimento in TDT; (b) livelli di ormone epcidina responsabile di l'assorbimento intestinale di ferro sguale è basso e il la quantità di ferro rilasciata nel sangue aumenta il piombo a un eccesso di deposito di ferro nel fegato come in TI.

Quando il livello di sequestro sicuro del ferro è superato, la ferritina, la proteina di immagazzinamento, viene demolita rilasciando grandi quantità di ioni di ferro nel citoplasma degli epatociti. Accumulo di ferro in il fegato risulta danno agli epatociti e disfunzione che porta allo sviluppo di fibrosi. Ferro sovraccarico e HCV lavorano in sinergia nella promozione progressione della fibrosi verso la cirrosi epatica [9].

Il sovraccarico di ferro nel fegato "di per sé" può essere complicato da trasformazione maligna in assenza di virale

infezione, età avanzata, comorbidità inclusa la co-infezioni, abuso di alcol, obesità e diabete.

Nei pazienti con beta talassemia, la cirrosi è riportata in 20% dei casi [9, 14, 32]. Tuttavia, il numero di I pazienti rotici con HCC in Italia non sono noti. Pubblicati raccolti in pazienti con beta-talassemia e HCC non fornisce dettagli sulla gravità della malattia del fegato bugiardo. IO.

Sviluppo di HCC nei pazienti con beta talassemia richiedono necessariamente la presenza di cirrosi epatica?

*Per presentare la conoscenza, lo sviluppo di HCC nei pazienti con beta talassemia lo fanno necessariamente la presenza di cirrosi epatica e in assenza di la cirrosi è più frequentemente osservata in TI.*

Nei pazienti non beta talassemici la prevalenza di L'HCC nella popolazione non cirrotica è riportato al 9,6%, nel 2014 la prevalenza al rialzo soprattutto nei pazienti con NAFLD [16].

In una lettera pubblicata da Restivo Pantalone, solo 1 fuori di 9 casi avevano cirrosi [33]. Di una coorte italiana pubblicata nel 2014 solo 4 su 60 avevano cirrosi [1]. Di 2 pazienti affetti da HCC beta-talassemia segnalati da Makaron, nessuno aveva cirrosi [34]. Fragatou pubblicato 5 Casi di HCC di cui 2 avevano cirrosi [32].

Sette casi con comparsa di HCC in soggetti non cirrotici sono stati descritti fegati: due pazienti con TI (uno di loro con HCV-positività); un paziente con TM e HCV-positività; due pazienti con TI (uno di loro con HCV-positività); due pazienti con TI e negatività sia per HBV che per HCV [35]. Tutti questi casi presentati sovraccarico di ferro e sebbene episodico, confermano la possibilità capacità che il sovraccarico di ferro da solo potrebbe indurre lo sviluppo ment di HCC [1, 30].

LIC persistentemente alto (concentrazione di ferro nel fegato) valori come conseguenza delle differenze nel monitoraggio programmi sia in TD o in pazienti NTD possono giocare a ruolo [36].

Esiste un rischio residuo di carcinoma epatocellulare nei soggetti beta-talassemici che raggiungono SVR12 dopo antivirale terapia o in pazienti con infezione cronica da HBV controllato dagli analoghi Nucleos (t) ide (NUC)?

*Nei pazienti con beta talassemia che raggiungono SVR12 dopo terapia antivirale per l'HCV o il controllo dell'HBV sui NUC, un rischio residuo di HCC è correlato a gravità del sovraccarico di ferro.*

La recente introduzione di antivirali ad azione diretta (DAA) contro l'HCV ha portato a SVR12 estremamente elevate [11, 37]. In pazienti non beta-talassemici, dopo SVR12 il rischio di HCC sebbene ridotto non è azzerato [38, 39] al-sebbene non diverso da quello dopo Interferon. Il rischio è aumentata dalla gravità della malattia epatica sottostante e presenza di comorbidità. Non ottenendo DAA la risposta è stata associata ad un aumento del rischio di HCC [40]. L'infezione cronica da HBV è controllata in modo sicuro dai NUC. Nei pazienti non beta-talassemici, il rischio di HCC dopo Tenofovir alafenamide o entecavir non viene azzerato. HCC i predittori sono la cirrosi o la fibrosi grave, l'età e il maschio Genere. Pazienti con HBsAg sieroclearare indotto da NUC ance, oltre alla completa soppressione virale, hanno una minore rischio di HCC rispetto a coloro che raggiungono solo virali completi soppressione durante il trattamento prolungato con NUC [41].

infezione da HCV. I risultati hanno mostrato che TE è in grado di criminate tra fibrosi avanzata e cirrosi epatica e che la presenza di sovraccarico di ferro non è un fondatore [45].

Un secondo studio era "cross sectional" e includeva 115 pazienti con TM o TI. Tuttavia, solo in 14 di loro a il confronto diretto tra TE e istologia epatica era possibile [46]. In pazienti con HCV RNA positivo e livelli di ferritina > 1000 ng / ml, fegato sovrastimato TE fibrosi.

Il terzo studio basato su 15 pazienti sottoposti a sia la biopsia epatica che la TE hanno dimostrato che la TE lo è accurato nel valutare la presenza di fibrosi significativa in pazienti con beta talassemia, che mostrano una sensibilità del 60% e una specificità dell'89%. Tuttavia, la più alta accura è stata ottenuta nella diagnosi di cirrosi con un sensibilità del 100% e una specificità del 92% [47]. La quarta studio su 49 pazienti senza infezione da HCV che sotto è andato in T2 \* MR e TE hanno mostrato una correlazione diretta significativa azione tra accumulo di ferro e rigidità epatica [48].

In conclusione, in assenza di un'infezione attiva da HCV zione, TE è altrettanto preciso nel determinare la fibrosi avanzata stato come nei pazienti senza beta talassemia.

È la politica di richiamo per la diagnosi precoce di HCC in beta-

Nei pazienti con perdita di HBsAg indotta da NUC, rischio di HCC è simile a quello dei pazienti con HBsAg spontaneo perso e può essere stimato intorno all'1% a 5 anni [42].

Non ci sono dati disponibili nell'impostazione di beta-pazienti con talassemia in cui il rischio può essere aumentato di la presenza di sovraccarico di ferro.

La sorveglianza semestrale è richiesta nei pazienti a rischio indipendentemente dal raggiungimento della SVR12 o dai NUC indotti. Controllo HBV DNA.

Qual è il test più accurato per diagnosticare in modo non invasivo fibrosi epatica avanzata in pazienti con beta talassemia?

*L'elastografia transitoria è il test non invasivo più accurato per la valutazione fibrosi epatica avanzata nei pazienti beta-talassemici.*

Nei pazienti con beta talassemia la valutazione della LIC da MR Imaging ha sostituito la concentrazione di ferro in mg / g di fegato secco alla biopsia epatica. Parallelamente, precedentemente la diagnosi di danno epatico può ora essere eseguita senza valutazione invasiva della rigidità epatica mediante elastografia transitoria (TE). Nei pazienti non beta-talassemici, TE è il analisi non invasiva più accurata per escludere la cirrosi (AUROC 0,90) [43]. L'AUROC per la fibrosi confronta in grado di uno stadio istologico  $\geq 2$  è 0,86 [44, 45].

Nei pazienti con beta talassemia, questo metodo era valutato in 4 studi. La prima è una coorte controllata studio comprendente 56 pazienti sottoposti a entrambi i fegato

Nei pazienti con beta talassemia, è necessaria la sorveglianza per determinare l'accumulo di ferro nel fegato, o per rilevare precocemente la possibile crescita di HCC.

*Nei pazienti con beta talassemia, la sorveglianza per la diagnosi precoce di HCC dovrebbe basarsi sulla determinazione di AFP addominale e sierica ogni 6 mesi e su MRI periodica eseguita secondo il LIC basale.*

Nei pazienti con beta talassemia, è necessaria la sorveglianza per determinare l'accumulo di ferro nel fegato, o per rilevare precocemente la possibile crescita di HCC.

Misurazione della concentrazione di ferro nella biopsia epatica (LIC), rappresentativo delle riserve di ferro total body, è stato sostituito dalla valutazione MRI LIC [49].

L'attuale programma di sorveglianza suggerito per beta-pazienti talassemici [50], è stratificato secondo Condizione NTDT o TDT e LIC di base. Entrambi NTDT e i pazienti TDT devono sottoporsi a risonanza magnetica semestrale se base la linea LIC  $\geq 15$  mg / g. Se il LIC basale è compreso tra 5 e 15 mg / g (NTDT) e tra 3 e 15 mg / g (TDT), la risonanza magnetica deve essere eseguita ogni anno.

Quando la LIC basale è  $< 5$  mg / g (NTDT) o 3 mg / g (TDT), la RM è consigliata ogni 2 anni.

La frequenza ottimale per la sorveglianza HCC è ogni 6 mesi (semestrale). Il miglioramento osservato di sopravvivenza globale in un'ampia coorte italiana [17] è anche dovuto al più ampio uso della sorveglianza semestrale, in espansione la percentuale di HCC suscettibile di trattamento curativo. Un altro studio nella stessa coorte [51, 52], aveva in precedenza dimostrato quello semestrale USA

la sorveglianza ha un vantaggio concreto positivo a lungo termine nella letteratura. Il rapporto fegato / muscolo o SIR (signal prospettiva, non a causa di pregiudizi in termini di lead time, rispetto al rapporto di intensità); e il calcolo di  $T2^* \text{ o } R2^* (= 1 / T2^*)$  e la sua conversione in LIC. Entrambi i metodi hanno vantaggi e svantaggi. Fortunatamente, ci sono gratuiti software che combinano entrambi i metodi consentendo una più quantificazione precisa del ferro. Il software MRQuantif prende in considerazione i vari valori  $T2^*$ , il qualità dell'adattamento della curva con i punti per ciascuno  $T2^*$ , la quantificazione della steatosi e il SIR risultano a determinare il  $T2$  ottimale\*.

Anche nei pazienti con beta talassemia a rischio di HCC, la sorveglianza dovrebbe essere eseguita da ecografia addominale. Determinazione del siero AFP ogni 6 mesi [33, 53]. Quanto a monitoraggio delle infezioni virali, pazienti sottoposti a sangue la trasfusione deve essere testata per HCV Abs e HBsAg ogni anno.

#### AFP

Sebbene l'AFP sia aumentato  $> 400$  ng / ml (il valore considerato diagnostico per HCC) solo nel 20-25% dei pazienti con HCC, sia con beta-talassemia [1, 33] o senza [54, 55], permette di identificare i pazienti a rischio quando i valori basali sono  $> 20$  ng / ml o se essi aumentare nel tempo [56]. È associato un aumento dell'AFP con esito sfavorevole [57]. Quando aumentato a basale, è di grande valore nel monitoraggio del paziente risposta al trattamento [57, 58].

#### ultrasuono

La sorveglianza degli Stati Uniti è essenziale per rilevare piccole lesioni suscettibile di trattamento curativo [17, 51]. Per sorveglianza di HCC in pazienti senza beta-talassemia, gli Stati Uniti hanno un'ottima specificità (90%) e a sensibilità che va dal 58 all'89%, così spesso consentendo a trattamento curativo [17, 59].

La sensibilità degli Stati Uniti nella diagnosi di HCC precoce ( $< 2$  cm) è superiore al 63%, essendo tale tecnica dipendente su entrambi l'esperienza dell'operatore [60] e la qualità delle attrezzature [61]. Limitazioni alle prestazioni ottimali della scansione statunitense sono obesità, meteorismo, presenza di eco-tessitura grossolana in cirrotici e basso livello di compliance del paziente.

Non sono disponibili studi sull'efficacia degli Stati Uniti programmi di sorveglianza in pazienti con beta talassemia, ma non ci sono ragioni per ipotizzare differenze e nella diagnosi accuratezza nostalgica rispetto alla non beta talassemia pazienti.

Se la risonanza magnetica non è disponibile, il livello di ferritina sierica può essere usato come surrogato nei pazienti TDT, essendo più semplice e più economico della risonanza magnetica. Nei pazienti con NTDT, ferritina sierica il livello può sottostimare il sovraccarico di ferro nel fegato, da allora aumento dell'assorbimento del ferro che caratterizza tale condizione porta alla conservazione intracellulare, con livelli di siero inferiori ferritina.

Per quanto riguarda la diagnosi di HCC, dopo un sospetto di HCC sollevato dalla sorveglianza degli Stati Uniti, un'immagine di conferma tecnica deve essere eseguita. Secondo i più recentemente pubblicate le linee guida EASL sulla gestione di A questo scopo devono essere utilizzati HCC, TC o MRI lesioni della loro maggiore sensibilità. Tre meta-analisi [62, 63] ha sottolineato il valore superiore della RM rispetto alla TC, soprattutto in piccole lesioni e se un con è stato utilizzato il mezzo trast. CEUS dovrebbe essere considerato a potenziale alternativa, ma in mancanza di prove evidenti può non essere consigliato. Rispetto a TC o RM, la sensibilità CEUS è significativamente più bassa, specialmente nel ule da 10 a 20 mm, a causa di un tasso di rilevamento inferiore di un contrasto [63, 64].

Nessuna delle procedure diagnostiche precedentemente citate lo è controindicato nei pazienti con beta talassemia. A parte le solite diagnosi differenziali, in beta-pazienti talassemici emopoiesi extramidollare (EMH), una caratteristica relativamente frequente nei processi di trasformazione inefficiente pazienti fusi con TM e molto altro ancora nei pazienti con TI, dovrebbe essere differenziato dall'HCC ipovascolare. Nel la caratterizzazione di questi casi potrebbe richiedere una biopsia. EMH

## MRI

Nei pazienti affetti da beta talassemia, la risonanza magnetica con mezzo di contrasto è il miglior metodo di imaging per confermare la diagnosi di HCC. Questo perché la risonanza magnetica con mezzo di contrasto è sensibile anche alla presenza di ferro all'interno dei tessuti e consente la quantificazione del sovraccarico di ferro nel fegato. MRI deve essere eseguito di routine in pazienti con beta talassemia a livelli oltre il contesto specifico della sorveglianza HCC, poiché è essenziale determinare l'entità del ferro eccessivo carico nel fegato.

Una quantificazione di LIC è necessaria per stabilire il rischio di HCC e frequenza di sorveglianza. utilizzando la risonanza magnetica, la quantificazione precisa del sovraccarico di ferro può essere eseguito mediante due metodi complementari convalidati

può verificarsi in diversi siti del corpo con la maggior parte essendo frequenti aree paravertebrali, fegato, milza e rene [65]. Il coinvolgimento del fegato è solitamente diffuso, con conseguente epatomegalia. Masse focali all'interno del fegato sono meno comuni e solo una decina di tali sono stati segnalati casi dal 1980 al 2000 [66]. Questi nodoli simili a massa di EMH devono essere distinti dalle neoplasie.

All'imaging, le lesioni EMH sono ben delimitate e di solito appaiono ipocogene agli ultrasuoni e ipodense su CT, mentre sono ipointense in T1 e iperintense in T2 alla MRI [67].

Sebbene queste lesioni non presentino immagini tipiche per le lesioni HCC, potrebbero creare difficoltà in diagnosi differenziale con HCC ipovascolare. Quindi, di solito

queste lesioni simili a tumori richiedono una biopsia guidata da imaging per la diagnosi definitiva [67].

La gestione dell'HCC iniziale è la stessa in beta-pazienti talassemici e non beta talassemici?

*Un approccio multidisciplinare per personalizzare il trattamento del carcinoma epatico precoce in pazienti con beta talassemia.*

Secondo le attuali linee guida sulla diagnosi di HCC e trattamento [68], "Early HCC" è definito in due fasi diverse ("molto presto", o fase 0 e "presto", o stadio A) in base alla funzionalità epatica, al performance status (ECOG-PS) e carico del tumore (Tabella 1).

Soggetto a funzionalità epatica preservata (punteggio Child-Pugh A), e ECOG-PS 0 in entrambi i gruppi, lo "stadio iniziale" è definito quando il carico tumorale è rappresentato da un solitario nodulo  $\leq 2$  cm di diametro e "stadio iniziale" quando a nodulo solitario  $\leq 2$  cm di diametro o fino a 3 noduli hanno tutti un diametro  $\leq 3$  cm.

Sebbene asiatico [70], Americano [71] ed europeo [68] le linee guida raccomandano ancora l'ablazione solo nei pazienti stadio 0 e A che non sono candidati alla resezione, come la tecnica è ora ampiamente considerata la prima opzione in tumori solitari  $\leq 2$  cm di diametro in posizione favorevole all'interno del fegato. Il metodo più utilizzato è guidato dagli Stati Uniti, l'ablazione percutanea con radiofrequenza, che causa necrosi tumorale da danno termico [72]. Il successo la velocità è inversamente proporzionale al diametro del nodulo, quindi il risultato in un controllo locale peggiore per tumori  $> 3$  cm. Però, per noduli fino a 3 cm, è stata dimostrata l'ablazione termica onstrato equivalente alla resezione in termini di cumulativo tassi di recidiva e sopravvivenza globale [73] ed è negato da meno complicazioni. Dall'altro lato, i pazienti resecati presentano tassi più elevati di perioperatorio mortalità e complicanze maggiori, ma anche tassi più bassi della progressione del tumore locale [74].

Tra le terapie ablative, l'etanolo percutaneo iniezione (PEI) è stata sostanzialmente sostituita da termoblazione nel trattamento di HCC  $< 2$  cm a causa dei suoi tassi più elevati di recidiva cumulativa e progressione del tumore locale, nonostante una durata complessiva di sopravvivenza [75]. Inoltre, l'estensione della necrosi tumorale prodotta da PEI è scarsamente prevedibile. Molto recentemente, l'ablazione a microonde sta raggiungendo un ruolo più ampio rispetto a RF, grazie alla sua capacità (dovuta a maggiore potenze e utilizzabili) per ottenere risultati simili in tempi più brevi.

La resezione, nella fase 0, è preferita all'ablazione termica in casi selezionati, soprattutto se laparoscopica l'approccio è fattibile o quando la sede del tumore non lo è raggiungibile con tecniche ablative percutanee.

Nella fase A, quando il tumore è solitario, la resezione è la

immagine di ipertensione portale clinicamente significativa [76]. Se la resezione chirurgica non è possibile, trapianto di fegato deve essere considerato.

Per i soggetti con beta talassemia con HCC in fase iniziale, dati disponibili in letteratura sono scarsi, eterogenei e su misura per le esigenze dei singoli pazienti. In una coorte italiana studio pubblicato nel 2014 [1], l'HCC era già avanzato al momento della diagnosi in 21 casi su 62 (33,9%), quindi che era possibile solo un trattamento palliativo. Sorveglianza degli Stati Uniti lancia è essenziale per rilevare piccole lesioni suscettibili di trattamento curativo [17].

Non ci sono dati sufficienti per stabilire quale sia il miglior approccio terapeutico nei primi casi di HCC tra termoblazione, resezione epatica e trapianto di fegato.

Non ci sono dati che suggeriscano che la gestione di HCC iniziale dovrebbe essere diverso nei pazienti con o senza beta talassemia [76]. Un approccio multidisciplinare che coinvolge ematologi, epatologi, radiologi Gists e oncologi è essenziale per identificare un su misura trattamento [77].

Nella beta-talassemia i pazienti con HCC sono la resezione del fegato con indicazioni diverse da quelle nei pazienti senza beta-talassemia?

*Deve seguire il trattamento chirurgico dell'HCC nei pazienti con beta talassemia? Le indicazioni applicate nei pazienti non beta talassemici, per colpa di il più alto rischio di eventi trombotici durante il primo postoperatorio Naturalmente dovrebbe essere adottata una profilassi aggressiva della coagulazione.*

quindi il risultato-

Negli ultimi anni solo pochi studi hanno valutato il trattamento chirurgico dell'HCC in pazienti con beta-talassemia [77, 78].

I pazienti con beta talassemia con HCC presentano rilevanti comorbilità: ipogonadismo (55%), miocardiopatia (52%), ipotiroidismo (42%), osteoporosi (31%), diabeta (31%) e insufficienza renale cronica (4%) [79]. Questo deve essere preso in considerazione quando si pianifica un intervento chirurgico resezione.

Nel più grande studio disponibile [1] le stesse terapie attualmente adottate anche nei pazienti non talassemici loco-regionale, o resettivo, o chemioterapico, o palliativo non sono stati adottate per i pazienti beta-talassemici. Come approccio, anche quando aggressivo come la resezione del fegato, ha portato a un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con beta talassemia HCC mediana di 11,5 mesi rispetto al 2004 (3,5 mesi di tempo mediano dalla diagnosi alla morte) [1].

Entrambi Maakaron [34], che ha descritto una ricorrente HCC trattato con lobectomia epatica dopo percutanea termoblazione e Moukhadder [35] ha dichiarato che terapie ablative sia chirurgiche che loco-regionali dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento dell'HCC in pazienti con beta talassemia. Sembrano essere sicuri e



**Tabella 1** Classificazione in fasi dei pazienti con HCC

Palcoscenico	Fase molto precoce 0	Fase iniziale UN	Fase intermedia B	Avanzate Palcoscenico C	Stage terminale D
Funzione epatica +		+	+	+	-
Prestazione Stato	ECOG-PS 0	ECOG-PS 0	ECOG-PS 0	ECOG-PS 1-2	ECOG-PS 1-2
Tumore solitario	nodulo ≤ 2 cm	Nodulo solitario ≤ 2 cm. 2-3 noduli tutti < 3 cm	Multinodulare (> 3 noduli o ≥ 2 noduli se presente > 3 cm)	Invasione macrovascolare o diffusione extraepatica	Non-trapiantabili HCC

ECOG-PS (performance status del gruppo di oncologia cooperativa esterne) [69]

L'adozione di un trattamento più invasivo, seppur è supportata anche la resezione chirurgica potenzialmente radicale, è supportata anche dalla scarsa disponibilità di alternative pertinenti. Ovviamente, una valutazione approfondita del potenziale comorbilità è fortemente suggerita nel preoperatorio workup.

Anche se potrebbe non esserci bisogno di specifiche valutazioni cardiologiche, si consiglia di eseguire, in pazienti sottoposti a intervento chirurgico, estremamente accurato allenamento per l'ipertensione polmonare (PH) che sembra più comune nei pazienti adulti con TI non o trasfuso in modo inefficiente. Anzi, è ben dimostrato come la PH precapillare può essere una complicanza devastante in beta-talassemia [ 80 ]. Un ecocardiogramma e un'eco stress test può essere suggerito in tutti i pazienti per farlo escludere l'insufficienza cardiaca subclinica (HF) [ 81 ].

L'atelettasia polmonare è stata frequentemente descritta in il setting dei pazienti beta-talassemici sottoposti splenectomia. Una spirometria preoperatoria può essere indicata in pazienti con altri fattori di rischio per postoperatorio disfunzione ventilatoria [ 80 ].

Presentare prove sul miglior approccio chirurgico tra laparotomia e laparoscopia nel contesto di Gli HCC sono attualmente limitati. Tuttavia, gli studi sono stati pubblicati nel contesto particolare della splenectomia in pazienti con beta talassemia [ 81, 82 ]. Un unico randomizzato studio di confronto tra laparotomia e splenec laparoscopica tomy ha mostrato una maggiore incidenza di intraoperatorie e sanguinamenti postoperatori nel gruppo laparoscopico [ 83 ]. I risultati, tuttavia, non hanno raggiunto statisticamente differenza significativa [ 83 ].

D'altra parte, nella popolazione generale HCC, è stato trovato l'approccio laparoscopico significativamente vantaggioso in termini di postoperatorio morbilità, mortalità, durata della degenza ospedaliera e sangue fabbisogno trasfusionale rispetto a quello aperto approccio [ 81 ]. Su queste basi, suggeriamo che HCC approccio chirurgico nei pazienti con beta talassemia dovrebbe essere adottata in centri chirurgici terziari ad alto volume di procedure aperte e laparoscopiche dove la scelta laparoscopica può essere considerata in ogni caso e adottato in modo sicuro.

Per quanto riguarda il decorso postoperatorio, deve essere sottolineato che il rischio trombotico è aumentato in beta-pazienti con talassemia. Poche prove recenti riportano una maggiore rischio di eventi tromboembolici in particolare durante il decorso postoperatorio precoce [ 84, 85 ]. Tuttavia, nessuna prova chiara d'efficacia a sostegno della profilassi tromboembolica diversa da pazienti non talassemici è attualmente disponibile.

Anche se studi condotti specificamente in beta-pazienti con talassemia sottoposti a resezione epatica o trapianti per HCC non sono ancora disponibili, chiudere sorveglianza postoperatoria e coagulazione aggressiva in questi pazienti deve essere adottata la profilassi.

*Sulla base delle limitate evidenze disponibili, il trapianto di fegato in beta-1 pazienti con talassemia non sono associati a una maggiore morbilità o mortalità rispetto ai pazienti che di solito vengono sottoposti a trapianto di fegato. Beta-talassemia non deve essere considerata di per sé una controindicazione al fegato trapianto.*

Nella beta-talassemia i pazienti con HCC è il fegato trapianto associato a più alto perioperatorio mortalità?

Il trapianto di fegato (LT) è ora considerato il trattamento di scelta nei pazienti con HCC. Nel passato, principalmente a causa di comorbilità cardiache [ 77 ], LT ha a lungo è stato rifiutato ai pazienti beta-talassemici con stadio terminale malattia del fegato o HCC. La beta talassemia non è più considerato più una controindicazione al trapianto di fegato a condizione che siano esclusi PH grave e HF subclinico [ 86 ]. Grazie a una migliore terapia chelante e all'eccesso di ferro monitoraggio del carico [ 1 ] che porta a una migliore sopravvivenza, entrambi insufficienza epatica e HCC sono diventati più comunemente complicazione segnalata, con un impatto negativo significativo su prognosi e mortalità [ 1 ].

Nella serie di nove pazienti beta-talassemici con HCC segnalato da Restivo Pantalone, quattro pazienti sono morti durante follow-up a causa di cirrosi scompensata. Il singolo patient subito LT (dopo termoablazione e TACE) sopravvissuto 69 mesi, rispetto a una sopravvivenza mediana di 25 mesi per quattro pazienti non trapiantati. Gli autori ha concluso che la beta-talassemia non dovrebbe essere considerata a controindicazione sia per il trattamento di HCC che per LT [ 33 ].

LT di successo con risultati soddisfacenti dopo il trapianto arriva, senza gravi complicazioni dopo 6 mesi e 2 anni di follow-up, rispettivamente [ 77].

Borgna-Pignatti ha descritto tre pazienti sottoposti LT, due dei quali morirono poco dopo per motivi non correlato alla beta talassemia [ 1]. Pertanto, dopo escluse comorbidità significative come la disfunzione cardiaca e PH, beta-talassemia non dovrebbero più essere considerati eredi una controindicazione al trapianto di fegato che è, come nei pazienti non beta-talassemi, una potenziale terapia opzione peutica che conferisce una migliore sopravvivenza [85, 86]. Come riportato, solo sei pazienti sono stati sottoposti a LT per ma i risultati sono stati influenzati dalla beta-talassemia complicazioni [ 33].

Come, HCC e insufficienza epatica possono svilupparsi nei giovani pazienti talassemici: in questo contesto, la relativa sopravvivenza e vantaggio offerto da LT rispetto all'alternativa standard devono essere presi in considerazione trattamenti attivi (beneficio del trapianto).

La prevalenza degli anticorpi HLA è notevolmente aumentata in TM. Anche se un anticorpo reattivo ad alto pannello percentuale non è una controindicazione al trapianto, il la possibilità di eventi mediati da anticorpi deve essere attentamente considerato nel corso postoperatorio. Su questi basi, una valutazione periodica del Donor Specific circolante Gli anticorpi anti HLA (DSA) devono essere adottati in beta-pazienti con talassemia sottoposti a LT [ 87].

Nei pazienti con beta talassemia con disfunzione cardiaca associato a sovraccarico di ferro, è un cuore combinato e trapianto di fegato un'opzione da considerare?

*In pazienti altamente selezionati, potrebbe essere il trapianto combinato cuore - fegato considerato come una possibile opzione terapeutica.*

Indicazioni attuali per combinato cuore-fegato trapianto (CHLT) include il cuore allo stadio terminale e malattia del fegato di varia eziologia, in particolare familiare polineuropatia amiloide e insufficienza cardiaca con associazione cirrosi cardiaca ated. Il sovraccarico di ferro nel fegato porta alla sviluppo cirrosi epatica associata a insufficienza cardiaca.

Ad oggi, solo un cuore e un fegato combinati trapianto è stato segnalato nel contesto di beta-talassemia [88]. Il paziente, con un omozigote beta-talassemia, è stata diagnosticata quando aveva 2 anni e ha iniziato le trasfusioni di sangue quando aveva quattro anni. sottoposto a splenectomia per mantenersi adeguato livello di emoglobina. Ha iniziato la terapia con deferoxamina m con bassa compliance. All'età di 17 anni ha iniziato a mostrare segni e sintomi di insufficienza cardiaca dovuta a depositi di ferro pesante ition, confermato con MRI. L'eiezione ventricolare sinistra la frazione era del 21%. Nonostante la migliore compliance del

tempo di protrombina prolungato, basso livello di albumina, aumento enzimi epatici. Alla fine, ha sviluppato ascite e fegato la biopsia ha mostrato un carico di ferro pesante e fibrosi portale con cirrosi. All'età di 26 anni è stato sottoposto a terapia cardiaca combinata e trapianto di fegato. Diciotto mesi dopo il trapianto azione epatica ha mostrato solo deposito focale di ferro e lieve recidiva jection. A un follow-up di 2 anni, la funzionalità epatica e le funzioni cardiache erano normali. Gli autori hanno concluso che avrebbero preso in considerazione il trapianto di organi combinato per pazienti con carico di ferro e grave disfunzione cardiaca

Questa potrebbe essere l'unica opzione per i pazienti con stadio terminale malattie cardiache ed epatiche legate al ferro [ 88 ].

Un'efficacia terapeutica e le complicazioni di TACE e TARE nei pazienti beta-talassemi come nei pazienti non beta talassemici?

*Nonostante la mancanza di evidenze specifiche sull'uso di TACE o TARE in trattamento dell'HCC, i pazienti con beta-talassemia dovrebbero seguire lo stesso indicazioni cliniche applicate a pazienti non beta talassemici.*

Nonostante l'assenza di studi specifici che valutino la TACE nel trattamento dell'HCC in questo specifico paziente popolazione, dati importanti possono essere derivati da numerosi studi che dimostrano l'efficacia e la sicurezza di questa procedura nel trattamento di HCC di pazienti non beta-talassemici.

Secondo la clinica di Barcellona il cancro al fegato (BCLC), il sistema di gestione temporanea più comunemente utilizzato per il trattamento e la prognosi dell'HCC nei paesi occidentali paesi [ 89 ], TACE è l'unico raccomandato strategia di trattamento nella fase intermedia (BCLC B). Tuttavia, non tutti i pazienti beneficiano di TACE in allo stesso modo [ 90] e tale eterogeneità ha richiesto autori per identificare parametri prognostici e differenti punteggi che consentono la stratificazione dei pazienti.

Bolondi e collaboratori [ 91 ] hanno proposto un sub-classificazione che ha identificato quattro sottofasi (B1 – B4) di HCC intermedio, che incorpora il nuovo concetto di ampiezza di invasione congiunta del carico tumorale secondo i criteri "oltre Milano" e "entro fino a 7" per insieme con il punteggio Child-Pugh e PS.

Per i pazienti B1, considerando il loro fegato conservato funzione e carico tumorale limitato, TACE è suggerito come prima opzione. Per i pazienti B2 [92], 90Y-radioembolizzazione (TARE) o sorafenib potrebbero essere considerati nei casi esclusi per non rispondere, per essere poveri risponditori o per avere controindicazioni alla TACE convenzionale. Per il sottogruppo B3, l'opzione di nuovi trattamenti testati all'interno di trial randomizzati rappresenta l'unica alternativa terapeutica al sorafenib e TACE. Nella sottofase B4 i pazienti che hanno incontrato fino a 7 criteri, il trapianto di fegato è l'opzione migliore. Nei pazienti con opzioni terapeutiche alternative, sintomatico

trattamento per evitare inutili sofferenze di danni al fegato l'età può essere offerta [93].

Nuove prove recenti suggeriscono la possibilità di farlo combinare con successo e sicurezza TACE con sorafenib in pazienti non beta-talassemici [ 94 ].

Radioembolizzazione trans-arteriosa (TARE), costituita da La radioterapia interna selettiva (SIRT) è un ottimo terapia riconosciuta in una serie di linee guida cliniche gestione di HCC non resecabile [ 95 ]. Nei pazienti in fasi intermedie e storia del precedente fallimento della TACE o invasione macrovascolare tumorale in assenza di diffusione epatica, secondo ESMO (European Society of Oncologia medica) con cui TARE può competere sorafenib [96].

Da un punto di vista tecnico, TARE è un catetere a base di catetere

miglioramento aspettativa di vita (Fig. 1). Sorafenib (400 mg al giorno) o Lenvatinib (8 mg al giorno), sono attualmente la prima linea farmaci e forniscono un beneficio di sopravvivenza simile nei pazienti con HCC avanzato.

L'inibitore multiplo della tirosin chinasi (TKI) Sorafenib, approvato nel 2007, sulla base dei risultati dello SHARP prova [100] ha migliorato la sopravvivenza globale (OS) rispetto a placebo (mediana 10,7 contro 7,9 mesi, rispettivamente) in 602 pazienti con HCC avanzato (Child-Pugh A) in precedenza non trattato con terapia sistemica [ 101]. Il tempo mediano alla progressione radiologica (TTP) era significativamente più lunga con sorafenib (5,5 vs 2,8 mesi con placebo).

Gli eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nell'80% dei casi pazienti, diarrea e reazione cutanea mano-piede essendo il più frequente. In caso di tali eventi avversi, i pazienti

procedura interventistica che consente l'emissione di  $\beta$ -radiazioni a livelli terapeutici nel tumore attraverso il suo alimentazione delle arterie. Tale approccio ultra selettivo, come per il TARE, al contrario di TACE, non provoca ischemia tumorale a causa di embolizzazione microvascolare [97]. Dispositivi per radioterapia locale eseguita da TARE, al contrario di TACE, non provoca ischemia tumorale a causa di embolizzazione microvascolare [97]. Dispositivi per radioterapia locale eseguita da TARE, al contrario di TACE, non provoca ischemia tumorale a causa di embolizzazione microvascolare [97]. Dispositivi per radioterapia locale eseguita da TARE, al contrario di TACE, non provoca ischemia tumorale a causa di embolizzazione microvascolare [97]. Dispositivi per radioterapia locale eseguita da TARE, al contrario di TACE, non provoca ischemia tumorale a causa di embolizzazione microvascolare [97].

TARE è sicuro [98], anche rispetto al convenzionale. Trattamento con sorafenib e nessuna particolare attenzione dovrebbe essere pagato nei pazienti beta-talassemici. Di solito, dopo il procedimento, amoxicillina / acido clavulanico orale (375 mg 3 volte al giorno) e pantoprazolo (40 mg al giorno) sono ministrato per 3 giorni [99]. La dimissione dall'ospedale è deciso in base allo stato clinico dei singoli pazienti. È consigliabile un follow-up clinico e di laboratorio [99].

Negli ultimi anni l'approccio radiale è stato introdotto. Questa tecnica garantisce una sicurezza vascolare accesso, soprattutto se confrontato con quello brachiale, e consente ai pazienti di trascorrere un periodo più confortevole periodo operatorio considerando la possibilità di camminare subito dopo la procedura. Grazie a una maggiore efficacia dei mezzi di emostasi, questo approccio è anche visibile in pazienti con alterazioni della coagulazione [99].

Qual è la terapia sistemica e il livello di sicurezza nel trattamento dell'HCC avanzato nei pazienti beta-talassemici?

*In caso di HCC avanzato, terapia di prima, seconda e successiva linea o uso di checkpoint Gli inibitori dovrebbero seguire le stesse indicazioni di non beta-pazienti con talassemia. In assenza di controindicazioni specifiche, la sicurezza Il profilo dei farmaci approvati appare comparabile nei pazienti con o senza beta-talassemia.*

#### Terapia di prima linea

Recenti progressi nel campo della terapia sistemica per L'HCC avanzato nei pazienti non beta-talassemici ha

può trarre vantaggio da farmaci sintomatici, sebbene possa essere necessaria l'interruzione del trattamento in alcuni casi. Malattia vascolare clinicamente sintomatica (e sono rari) rappresentano controindicazioni formali [102].

Sulla base dei risultati degli studi REFLECT, levatinib era approvato nel 2019 [103]. Levatinib è un orale inibitore della multichinasi mirato a VEGFR1-3 e fibroblasti recettore del fattore di crescita (FGFR) 1-4; esso è stato mostrato non inferiore a sorafenib nella precedente fase in aperto, fase III studio che arruola pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (con l'esclusione di pazienti con vena porta principale o dotto biliare in vasione  $> 50\%$  del carico tumorale al fegato). Levatinib le dosi devono essere aggiustate in base al peso corporeo. Incidenza di la reazione cutanea del cibo per le mani è inferiore a quella riportata con sorafenib, sebbene una maggiore incidenza di ipertensione, sono state segnalate proteinuria e anoressia. A causa della mancanza di solide prove, la scelta del trattamento e la sicurezza di trattamenti di prima, seconda e successiva linea per il carcinoma epatocellulare avanzato nei pazienti con beta talassemia rimane complicata. Solo 3 casi di pazienti con beta talassemia trattati con sorafenib di prima linea sono attualmente segnalati, e i loro risultati di trattamento non sono chiari [1]. Nessun dato su levatinib sono disponibili trattamenti nella beta-talassemia.

#### Terapia di seconda e successiva linea

Per i pazienti che falliscono o non sono stati in grado di tollerare il sono necessari trattamenti di prima linea, di seconda e di seconda linea. Dal 2009, la maggior parte degli studi clinici per agenti di seconda linea non è riuscito a mostrare alcun miglioramento nei risultati tra pazienti non beta talassemici -precedenti trattati con sorafenib-. La terapia di seconda linea non dovrebbe essere diversa in beta-talassemia rispetto alla non beta talassemia pazienti. Il profilo di sicurezza appare paragonabile anche nel assenza di controindicazioni specifiche, ma nessun dato lo è disponibile nelle impostazioni beta-talassemiche.

Solo recentemente 3 nuovi farmaci si sono dimostrati efficaci. Regorafenib, un inibitore multichinasi orale, a base di risultato da prove RESORCE [104], approvato nel 2019 per



standard attuale di cura per i pazienti con avanzato HCC progredisce sotto sorafenib. Regorafenib è raccomandato in pazienti con funzionalità epatica ben conservata e ECOG PS 0–1. Lo studio di fase III, confronto regorafenib con placebo in pazienti con progressione nonostante sorafenib, ha riportato OS media 7,8–10,6 mesi [104]. Il trattamento ha migliorato la sopravvivenza in entrambi i gruppi di pazienti BCLC C e nei pazienti BCLC B. Regorafenib sembra essere meglio tollerato di sorafenib.

Per i pazienti in trattamento di seconda linea con il basale AFP  $\geq 400$  ng / ml, funzionalità epatica ben conservata e Si può prendere in considerazione l'ECOG PS 0–1, ramucirumab (RAM) una valida opzione terapeutica, in attesa dell'approvazione dell'EMA [103]. La RAM è un'immunoglobulina umana G1 (IgG1) anticorpo monoclonale (mAb) che inibisce l'attiva ligandazione di VEGFR2. Nello studio REACH, significa OS in la popolazione complessiva non era statisticamente più alta. Solo il sottogruppo di pazienti con AFP  $\geq 400$  ng / mL ha avuto un improvement. Ipertensione e iponatriemia erano frequenti ripetutamente [105].

In pazienti con malattia progressiva su uno o due terapie sistemiche, funzionalità epatica ben conservata e ECOG PS 0–1 in attesa di approvazione EMA- cabozantinib repesi risente di un'opzione terapeutica (Tabella 1). Fase III CELESTIAL [106] hanno valutato cabozantinib rispetto al placebo

nonostante 2 precedenti regimi sistemiche. Trattamento con cabozantinib ha determinato un'OS prolungata molto limitata rispetto a placebo (OS media di 10,2 mesi con cabozantinib e 8,0 mesi con placebo). Inoltre, il tasso di alta gli eventi avversi di grado nel gruppo cabozantinib sono stati approssimativamente il doppio di quello del placebo. In assenza di dati comparativi tra questi tre agenti, ramucirumab può essere considerata la scelta migliore per i pazienti con AFP  $\geq 400$  ng / mL in caso di approvazione [107]. Mentre ben tollerato nello studio REACH-2, attento monitoraggio per l'ipertensione, come per cabozantinib e regorafenib, è necessario.

Al momento non è possibile trarre conclusioni definitive [108] e saranno necessari periodi di follow-up più lunghi per stand l'efficacia e la sicurezza di questi tre nuovi farmaci in non pazienti con beta talassemia. È ragionevole che beta-pazienti con talassemia con HCC dovrebbero essere gestiti in modo simile principalmente alle loro controparti non beta-talassemiche.

#### Inibitori del checkpoint

L'idea di attivare il sistema immunitario per mirare a tumore, piuttosto che colpire direttamente la cellula tumorale non recente. Questo approccio rappresenta un cambiamento in paradigma terapeutico, sebbene non ci siano specifici studi condotti su pazienti con beta talassemia. Il

Il recettore PD-1 (morte programmata 1) è un inibitore recettore espresso sulla superficie dei linfociti T. Nivolumab è un anti- monoclonale umano anti-PD-1 corpo in grado di inibire questo checkpoint immunitario e è attualmente in fase di studio in un ampio sviluppo clinico-programma mentale in diversi tipi di cancro, da solo o in combinazione con altre terapie [109]. Lo studio con CPI in HCC (Checkmate-459 Nivolumab vs sorafenib) è chiuso, ma purtroppo le aspettative non sono state soddisfatte.

È possibile pianificare una sequenza terapeutica in beta-pazienti talassemici con HCC?

*Nei pazienti con beta talassemia con HCC, pianificazione di una sequenza terapeutica può essere ancora più importante che non nella beta-talassemia. Dovuto ad alta frequenza di splenectomia o comorbilità, un approccio personalizzato da un gruppo multidisciplinare è essenziale.*

Opzioni di trattamento per l'HCC nella beta-talassemia pa-si basano in gran parte su dati estrapolati da gen-popolazione erale a causa della bassa incidenza di HCC in beta-talassemia. Accanto alla questione del numero limitato di pazienti con beta talassemia con HCC trattati con TKI, la migliore scelta di trattamento rimane controversa. Anche più che in altri tipi di cancro, è essenziale che la maggior parte il trattamento appropriato viene somministrato al momento giusto, considerando che sospendere le terapie potrebbe essere dannoso al paziente. Inoltre, privando i pazienti di una pos-Una valida alternativa terapeutica oggi disponibile li espone al peggioramento della funzionalità epatica che potrebbe causare un trattamento alternativo efficace non è più fattibile.

Per questi motivi, è essenziale che sin dall'inizio diagnosi, vengono presi pazienti beta-talassemici con HCC oltre da un gruppo multidisciplinare, seguendoli durante il loro percorso terapeutico [107]. Il valore di a un approccio simile è aumentato in presenza di co-morbilità, possibili interazioni farmacologiche (soprattutto ormonali) o malattie metaboliche [110]. Un numero di I pazienti con beta talassemia sono stati sottoposti a splenectomia e richiede un protocollo di profilassi a medio e lungo termine col con tutte le chiamate di vaccinazione programmate, prima iniziare il trattamento del cancro. Particolarmente importanti sono C-

#### conclusioni

Una gestione omogenea di HCC in beta-pazienti con talassemia è una necessità per i pazienti e beta-gli specialisti del centro talassemia. Nonostante un divario, a causa di la scarsità di studi di alta qualità con un campione adeguato dimensione per determinare le preferenze, ci sono situazioni specifiche -per lo più legate al sovraccarico di ferro- che aiutano differenziare l'algoritmo diagnostico e terapeutico ritmi in questa impostazione.

#### Abbreviazioni

HCC: carcinoma epatocellulare; TACE: chemioembolizzazione trans-arteriosa; HBV: virus dell'epatite B; HCV: virus dell'epatite C; MRI: risonanza magnetica Imaging; TARA: ridioembolizzazione trans-arteriosa; OLT: fegato ortotopico trapianto

#### Ringraziamenti

Gli Autori riconoscono Carlotta La Floresta per la scrittura professionale servizio

#### Contributori

Questo documento è stato promosso e sostenuto dall'Associazione Lotta alla Talassemia ALT "Rino Vullo" Ferrara.

#### Contributi degli autori

Lo studio è stato ideato da AM. Tutti gli autori (DB, EC, UC, AL, AM, GP, VV) ha contribuito all'acquisizione degli articoli, all'analisi dei dati riportati e la stesura della prima bozza. AM e EC hanno rivisto il lavoro. Tutti gli autori ha approvato la versione attuale del manoscritto.

#### finanziamento

Questo studio non è stato finanziato.

#### Disponibilità di dati e materiali

Non applicabile.

#### Approvazione etica e consenso alla partecipazione

Non applicabile.

#### Consenso alla pubblicazione

Non applicabile.

#### Interessi conflittuali

Gli autori dichiarano di non avere interessi concorrenti.

#### Dettagli dell'autore

1. Unità di Fegato, Dipartimento di Scienza e Medicina, Fondazione IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italia. 2. Dipartimento di Scienza e Radiologiche, Oncologiche e Patologiche, Università "SAPIENZA" di Roma; Ospedale ICOT, Latina, Italia. 3. Chirurgia epatobiliare e fegato Unità Trapianti, Università di Padova, Padova, Italia. 4. Dipartimento di Chirurgia Scienza e Medicina e Medicina Traslazionale, Università di Roma "SAPIENZA"; Ospedale Universitario Sant'Andrea, Roma, Italia. 5. Unità di Oncologia,

vaccino anti-meningococcico coniugato o tetravalente  
vaccinazione anti-pneumococcica.

Come nei pazienti non beta-talassemici, una chiara terapia  
la gerarchia peutica dovrebbe essere adottata nella vita reale in beta-  
anche i pazienti con talassemia. Inizialmente esplorerà  
indicazione e fattibilità di potenziali opzioni radicali come  
resezione del fegato, ablazione o trapianto di fegato. Se radicale  
gli approcci non sono indicati, le embolo-terapie rappresentano  
ha inviato la seconda scelta seguita dalla prima e dalla seconda riga  
terapie sistemiche da adottare secondo il multi-  
decisione del team disciplinare.

Dipartimento di Oncematologia IRCCS "Casa Sallivella della Sofferenza", San  
Ciriaco di Grotte, Italia. Radiologia diagnostica e interventistica  
Dipartimento Ospedale SM Goretti, Latina, Italia. Diagnostica e interventistica  
unità ecografica, Dipartimento di Scienza e Medicina, "Ospedale Belcolle", Viterbo,  
Italia.

Ricevuto: 10 marzo 2020 Accettato: 21 luglio 2020

#### Riferimenti

1. Borgna-Pignatti C, Vergine C, Lombardo T, Cappellini MD. Epatocellulare carcinoma nella talassemia: un aggiornamento del registro italiano. *Fr. Haematol.* 2014; 167: 121-6.
2. Telfer P, Walburton FI, Christou S, et al. Migliore sopravvivenza nella talassemia principali pazienti che passano dalla desferrioxamina alla chelazione combinata

- terapia con desferrioxamina e deferiprone. *Haematologica.* 2009; 94: 1777-8.
3. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, et al. Sopravvivenza in una grande coorte di greco pazienti con beta talassemia trasfusionale dipendente e rapporti di mortalità rispetto alla popolazione generale. *Eur J Haematol.* 2011; 86: 332-8.
  4. Deugnier Y, Turlin B. Ferro e carcinoma epatocellulare. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 16: 491-4.
  5. Kowdley KW. Ferro, emocromatosi e carcinoma epatocellulare. *Gastroenterologia.* 2004; 127: S79-86.
  6. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Mutazioni del gene dell'emocromatosi (HFE) e rischi di cancro: espandere le manifestazioni cliniche del ferro ereditario sovraccarico. *Hepatology.* 2010; 51: 1119-1121.
  7. Cabantchik ZIL. Ferro nelle cellule e nei fluidi corporei: fisiologia, patologia e farmacologia. *Front Pharmacol.* 2014; 5 (45): 1-11.
  8. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Oltre l'emocromatosi ereditaria: nuove informazioni sulla relazione tra sovraccarico di ferro e fegato cronico malattie. *Dig. Fegato Dis.* 2011; 43: 89-95.
  9. Angelucci E, et al. Effetti del sovraccarico di ferro e positività al virus dell'epatite C in determinare la progressione della fibrosi epatica nella talassemia dopo l'osso trapianto di midollo. *Sangue.* 2002; 100: 17-21.
  10. Dwyre DM, Fernando LB, Holland PV. Epatite B, epatite C e HIV infezioni trasmesse tramite trasfusione nel 21° secolo. *Vox Sang.* 2011; 100: 92-8.
  11. Mangia A, et al. Studio clinico randomizzato a confronto sofosbuvir e ledipasvir in pazienti con talassemia trasfusionale dipendente e HCV genotipo 1 o 4 infezione. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 424-31.
  12. Associazione Italiana di oncologia Medica. Linee guida Epatocarcinoma 2019 [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Epatocarcinoma](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Epatocarcinoma).
  13. Kourakli A, et al. Infezione da virus dell'epatite C, ma non sovraccarico di ferro epatico: il fattore di rischio dominante per la manifestazione del carcinoma epatocellulare tra i pazienti talassemici greci. *Sangue.* 2018; 132: 2347.
  14. Di Marco V, et al. Gestione dell'epatite virale cronica in pazienti con talassemia: raccomandazioni di un panel internazionale. *Sangue.* 2010; 116: 2875-83.
  15. Bray F, et al. Statistiche globali sul cancro 2018: stime GLOBOCAN di incidenza e mortalità nel mondo per 36 tumori in 185 paesi. *Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
  16. Mancuso A, Sciarino E, Renda MC, Maggio A. Uno studio prospettico di incidenza del carcinoma epatocellulare nella talassemia. *Emoglobina.* 2006; 30: 1182-1187.
  17. Bucci L, et al. Lo scenario evolutivo del carcinoma epatocellulare in Italia: un aggiornamento. *Fegato Int.* 2017; 37: 259-70.
  18. Santi V, et al. La sorveglianza a semestrale è superiore alla sorveglianza annuale per l'individuazione del carcinoma epatocellulare precoce e la sopravvivenza del paziente. *J Hepatol.* 2010; 53: 291-7.
  19. Prati D. Benefici e complicazioni della trasfusione di sangue regolare nei pazienti con beta talassemia major. *Vox Sang.* 2000; 79: 129-37.
  20. Angelucci E, Pilo F. Trattamento dell'epatite C in pazienti con talassemia. *Haematologica.* 2008; 93: 1121-3.
  21. Di Marco V, et al. Malattia epatica in chelato dipendente dalla trasfusione talassemici: il ruolo del sovraccarico di ferro dell'epatite C cronica. *Haematologica.* 2008; 93: 1243-6.
  22. Mangia A, et al. Associazione IL28B CC-genotipo con allele HLA-DQB1 \* 0301 aumenta la previsione della clearance spontanea dell'HCV RNA nei talassemici. Pazienti con infezione da HCV. *Antivir Ther.* 2011; 16: 1309-1316.
  23. Istituto Superiore di Sanità. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. In: Faccio G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G, editori. *Rapporto 2012*, vol. iii; 2014. p. 68. Rapporti ISTISAN 14/4.
  24. Prati D, et al. Caratterizzazione clinica e istologica della malattia del fegato in pazienti con beta-talassemia trasfusionale dipendente. Uno studio multicentrico di 117 casi. *Haematologica.* 2004; 89: 1179-1186.
  25. Ocak S, Kaya H, Cetin M, et al. Sieroprevalenza dell'epatite B e dell'epatite C in pazienti con talassemia e anemia falciforme in un follow-up a lungo termine. *Arch Med Res.* 2006; 37: 895-8.
  26. Mansour AK, et al. Prevalenza dell'infezione da HBV e HCV tra i pazienti talassemici egiziani trasfusi. *Ematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012; 5: 54-9.
  27. Mandishona E, et al. Sovraccarico di ferro nella dieta come fattore di rischio per il sistema epatico. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6: 441-4.
  28. Finianos A, Matar CF, Taher A. Carcinoma epatocellulare nella beta-talassemia pazienti: revisione della letteratura con approfondimenti molecolari sul fegato cancerogenesi. *Int J Mol Sci.* 2018; 19.
  29. Kew MC, et al. Sovraccarico di ferro epatico e carcinoma epatocellulare. *Cancro Lett.* 2009; 286: 38-43.
  30. Walker EM, Walker SM. Effetti del sovraccarico di ferro sul sistema immunitario. *Ann Clin Lab Sci.* 2000; 30: 354-65.
  31. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Carcinoma epatocellulare nella cirrosi: incidenza e fattori di rischio. *Gastroenterologia.* 2004; 127: S35-50.
  32. Fragatou S, Tsourveloudis I, Manesis G. Incidenza di epatocellulare carcinoma in un'unità di talassemia. *Emoglobina.* 2010; 34: 221-6.
  33. Restivo Pantalone G, Renda D, et al. Carcinoma epatocellulare nei pazienti con sindromi talassemiche: caratteristiche cliniche ed esito nel lungo termine. *Fr. Haematol.* 2010; 150: 245-7.
  34. Maakaron JE, Cappellini MD, Grazzini G, Ayache JB, et al. Epatocellulare carcinoma in pazienti epatite-negativi con talassemia intermedia: a sguardo più da vicino al ruolo della siderosi. *Ann Hepatol.* 2013; 12: 142-6.
  35. Mulkhadder HM, Roumi JE, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Epatocellulare carcinoma in un paziente intermedio beta-talassemico: un caso in epidemia in espansione. *Emoglobina.* 2018; 42: 58-60.
  36. Vitranò A, et al. Esperienza di vita reale con MRI concentrazione di ferro nel fegato R2 misurazione in pazienti con emoglobinopatie: dati basali da LICNET. *Eur J Haematol.* 2016; 97: 361-70.
  37. Origà R, et al. Trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C ad azione diretta i farmaci antivirali sicuri ed efficaci nei pazienti con emoglobinopatie. *Am J Hematol.* 2017; 92: 1349-55.
  38. Cheung MCM, et al. Risultati dopo il successo dell'antivirale ad azione diretta terapia per pazienti con epatite cronica C e cirrosi scompensata. *J Hepatol.* 2016; 65: 741-7.
  39. Carrat F, et al. Risultati clinici in pazienti con epatite cronica C dopo trattamento antivirale ad azione diretta: uno studio prospettico di coorte. *Lancetta.* 2019; 393: 1453-1464.
  40. Calvaruso V, et al. Incidenza del carcinoma epatocellulare nei pazienti con Cirrosi associata a HCV trattata con agenti antivirali ad azione diretta. *Gastroenterologia.* 2018; 155: 411-421.e414.
  41. Cho JY, Paik YH, Sohn W, et al. Pazienti con epatite cronica B trattati con la terapia antivirale orale mantiene un rischio più elevato di HCC rispetto ai pazienti con malattia in stadio inattivo. *Intestino.* 2014; 63: 1943-1950.
  42. Xip TC, et al. Tenofovir è associato a minor rischio di malattie epatocellulari. Carcinoma rispetto a entecavir in pazienti con infezione cronica da HBV in Cina. *Gastroenterologia.* 2020; 158: 215-225.e216.
  43. Castera L, Pinzani M. Biopsia e metodi non invasivi per la diagnosi di fibrosi epatica: servono due persone per ballare il tango? *Intestino.* 2010; 59: 861-6.
  44. Rigamonti C, et al. L'elastografia transitoria predice la progressione della fibrosi nei pazienti con epatite C ricorrente dopo trapianto di fegato. *Intestino.* 2008; 57: 821-7.
  45. Di Marco V, et al. Valutazione non invasiva della fibrosi epatica nella talassemia pazienti principali mediante elastografia transitoria (TE) - mancanza di interferenza da parte del ferro deposizione. *Fr. Haematol.* 2010; 148: 476-9.
  46. Fraquelli M, et al. Elastografia transitoria nella valutazione della fibrosi epatica nei pazienti adulti con talassemia. *Am J Hematol.* 2010; 85: 564-8.
  47. Mirault T, Lucidarme D, Turlin B, Vandevienne P, et al. Non invasivo valutazione della fibrosi epatica mediante elastografia transitoria in post trasfusione sovraccarico di ferro. *Eur J Haematol.* 2008; 80: 337-340.44.
  48. Siniakos E, Perofanis V, Vlachaki E, et al. La rigidità del fegato è davvero estranea a concentrazione di ferro nel fegato? *Br J Hematol.* 2010; 150: 226-48.
  49. Angelucci E, et al. La concentrazione di ferro epatico e il ferro corporeo totale si accumulano talassemia major. *N Engl J Med.* 2000; 343: 327-31.
  50. Taher AT, Cappellini MD. Come gestire le complicanze e mediche della beta-talassemia negli adulti. *Sangue.* 2018; 131: 1781-1791.
  51. Del Poggio P, et al. Fattori che influenzano l'efficacia della sorveglianza ecografica per carcinoma epatocellulare in stadio iniziale in pazienti con cirrosi. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 1927-1933.e1922.
  52. Cucchetti A, et al. Stima del bias del lead time e del suo impatto sull'esito della sorveglianza per la diagnosi precoce del carcinoma epatocellulare. *J Hepatol.* 2014; 61: 333-41.
  53. Giannini EG, Erroi V, Trevisani F. Efficacia dell'alfa-fetoproteina per sorveglianza da del carcinoma epatocellulare: il ritorno dei morti viventi? *Espresso Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6: 441-4.
  54. Mancuso A, et al. Carcinoma epatocellulare su fegato libero da cirrosi in un HCV-talassemico infetto. *Am J Hematol.* 2005; 78: 158-9.

55. El-Serag HB, Kanwal F. Alpha-fetoprotein nel carcinoma epatocellulare sorveglianza: a agiustaloma non finirla Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 441-3.
56. Lee E, Edward S, Singal AG, Lavieri MS, Volk M. Improving screening for carcinoma epatocellulare incorporando dati sui livelli di alfa-fetoproteina, nel tempo Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 437-40.
57. Giannini EG, et al. Determinanti dei livelli di alfa-fetoproteina nei pazienti con carcinoma epatocellulare: implicazioni per il suo utilizzo clinico Cancro. 2014; 120: 2150-7.
58. Shen YJ, et al. I cambiamenti dell'alfa fetoproteina predicono il carcinoma epatocellulare sopravvivenza oltre i criteri di Milano dopo l'epatocetomia. J Surg Res. 2017; 209: 102-11.
59. Biondi, Screening for epatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol. 2003; 39: 1076-1084.
60. Davila JA, et al. Uso della sorveglianza a per carcinoma epatocellulare tra pazienti con cirrosi negli Stati Uniti. Hepatology. 2010; 52: 132-41.
61. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analisi: sorveglianza con ultrasuoni per carcinoma epatocellulare in stadio iniziale in pazienti con cirrosi. alimento Pharmacol Ther. 2009; 1: 37-47.
62. Ye F, Liu J, Ouyang H, et al. Gaddinolo Ethoxybenzyl Dietylenetriammine Acido pentacetico (Gd-EOB-DTPA) - Risonanza magnetica migliorata e Tomografia Computerizzata Multidetector-Row per la diagnosi di Carcinoma epatocellulare: una revisione sistematica e una meta-analisi. Medicina. 2015; 94: e1157.
63. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, et al. Acido gadolico MRI potenziata per la caratterizzazione del carcinoma epatocellulare: a revisione sistematica e meta-analisi. J Magn Reson Imaging. 2017; 45: 281-90.
64. Lee YL, et al. Carcinoma epatocellulare: prestazioni diagnostiche di TC multidetector e imaging RM: una revisione sistematica e una meta-analisi. Radiologia. 2015; 275: 97-109.
65. Furlan A, et al. Pattern di miglioramento del carcinoma epatocellulare di piccole dimensioni (HCC) negli Stati Uniti con mezzo di contrasto (CEUS), MDCT e MRI: intermodalità accordo e confronto della sensibilità diagnostica tra il 2005 e il 2010 Associazione americana per lo studio delle malattie del fegato (AASLD) linee guida. Eur J Radiol. 2012; 81: 2099-105.
66. Leoni S, et al. Caratterizzazione dei noduli primari e ricorrenti nel fegato cirrosi mediante ultrasuoni con mezzo di contrasto quali criteri validati dovrebbero essere adottati? Ultrasonch Med. 2013; 34: 280-7.
67. Roberts AS, et al. Empoiesi extramidollare: imaging radiologico Caratteristiche. Clin Radiol. 2016; 71: 807-14.
68. EASL Clinical Practice Guidelines. Gestione del carcinoma epatocellulare. J Hepatol. 2018; 69: 182-236.
69. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Tossicità e criteri di risposta del gruppo di oncologia cooperativa orientale. Sono J Clin Oncol. 1982; 5: 649-55.
70. Omata M, et al. Linee guida di pratica clinica Asia-Pacifico sulla gestione del carcinoma epatocellulare: un aggiornamento del 2017. Hepatol Int. 2017; 11: 317-70.
71. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, et al. American college of ACG clinic linea guida: la diagnosi e la gestione delle lesioni focali epatiche. Sono J Gastroenterol. 2014; 109: 1328-1347.
72. Rossi S, et al. Ablazione termica interstiziale RF percutanea nel trattamento di cancro epatico AJR Am J Roentgenol. 1996; 167: 759-68.
73. Forner A, et al. Diagnosi di noduli epatici di 20 mm o più piccoli nella cirrosi: validazione prospettica dei criteri diagnostici non invasivi per carcinoma epatocellulare. Hepatology. 2008; 47: 97-104.
74. Pompili M, et al. Efficacia a lungo termine della resezione e della radioterapia ablazione per carcinoma epatocellulare singolo <math>\leq 3\text{ cm}</math>. Risultati di un sondaggio multicentrico italiano. J Hepatol. 2013; 59: 89-97.
75. Cucchetti A, et al. Rapporto costo-efficacia della resezione epatica rispetto a ablazione percutanea con radioterapia per carcinoma epatocellulare precoce. J Hepatol. 2013; 59: 300-7.
76. Pompili M, et al. Carcinoma epatocellulare singolo inferiore a 2 cm: sono iniezioni di etanolo e ablazione a radioterapia altrettanto efficaci? anticancro Res. 2015; 35: 325-32.
77. Mancuso A, Perricone G. È ora di definire una nuova strategia per la gestione del carcinoma epatocellulare nella talassemia? Fr. Haematol. 2015; 168: 304-5.
78. Roayaie S, et al. Il ruolo della resezione epatica nel trattamento di cancro epatocellulare. Hepatology. 2015; 62: 440-51.
79. De Sanctis V, Saliman AT, Daar S, et al. Una rassegna concisa sulla frequenza, principali fattori di rischio e sorveglianza del carcinoma epatocellulare (HCC) in  $\beta$ -Talasemie: prospettive passate, presenti e future e ICET-A Esperienze a Mediterr. J Hematol Infect Dis. 2020; 12: e2020006.
80. Savale L, Habibi A, et al. Fenotipi clinici ed esiti del precapillare ipertensione polmonare da anemia falciforme. Eur Respir J. 2019; 54 (6). <https://doi.org/10.1183/13993003.00585-2019>.
81. Gardner K, Suddle A, Kane P, O'Grady J, Heaton N, Bomford A. Thein SL trattiamo l'epatopatia falciforme e il trapianto di fegato negli adulti. Sangue. 2014; 123: 2302-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542076>.
82. Sharma A, Easow Mathew M, Puri L. Splenectomia per le persone con talassemia major o intermedia. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 9: CD010517. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
83. Alexakis N, et al. Incidenza, fattori di rischio e esito della trombosi della vena porta dopo splenectomia assistita laparoscopica in pazienti con beta talassemia: a studio esplorativo prospettico J Laparosc Adv Surg Tech. 2013; 23: 123-8.
84. Xiangfei M, Yin X, Yingwei P, et al. Epatica aperta controllo laparoscopica resezione per carcinoma epatocellulare: una revisione sistematica e meta-analisi. Surg Endosc. 2019; 33: 2396-418.
85. Wang M, et al. Fattori di rischio di trombosi della vena porta in pazienti con beta talassemia major dopo splenectomia: procedura laparoscopica rispetto a procedura aperta. Hepatogastroenterology. 2014; 61: 48-54.
86. Gilli SC, et al. Trapianto di fegato in un paziente con (beta)-talassemia. Trapianto. 2002; 74: 896-8.
87. Yee ME, et al. Anticorpi HLA di classe I e II in pazienti pediatrici con talassemia major. Trasfusione. 2016; 56: 878-84.
88. Olivieri NF, et al. Breve relazione: trapianto combinato di fegato e cuore per insufficienza d'organo indotta da ferro allo stadio terminale in un adulto con omocigote beta-talassemia. N Engl J Med. 1994; 330: 1125-7.
89. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Epatocellular carcinoma. Lancetta. 2012; 379: 1245-1255.
90. Piscaglia F, Biondi L. Lo stadio intermedio del carcinoma epatocellulare: il trattamento dovrebbe essere ampliato? Dig Fegato Dis. 2010; 42: S258-63.
91. Biondi L, et al. Eterogeneità dei pazienti con intermedio (BCLC B) e strategie di trattamento: proposta di sottoclassificazione di Biondi modificata (Criteri Kinki). Dig Dis. 2015; 33: 751-8.
92. Kudo M, et al. Sottoclassificazione del carcinoma epatocellulare allo stadio BCLC B e strategie di trattamento: proposta di sottoclassificazione di Biondi modificata (Criteri Kinki). Dig Dis. 2015; 33: 751-8.
93. Mazzafiero V, et al. Previsione della sopravvivenza dopo il trapianto di fegato nei pazienti con carcinoma epatocellulare oltre i criteri di Milano: una retrospettiva, analisi esplorativa. Lancet Oncol. 2009; 10: 35-43.
94. Sangro B, Iharrarraigui M, Bilbao JI. Radioembolizzazione per epatocellulare carcinoma. J Hepatol. 2012; 56: 464-73.
95. Wu T, et al. La chemioembolizzazione arteriosa transradiale riduce le complicanze e costi nei pazienti con carcinoma epatocellulare. Cancro indiano J 2015; 52: e107-11.
96. Zou J, Zhu W, Meng H, Luo P, et al. Efficacia e sicurezza di degli interni selettivi radioterapia contro sora fenib per intermedio-localmente avanzato carcinoma epatocellulare: una revisione sistematica e una meta-analisi. Esperto Rev Gastroenterol epatol. 2019; 13: 271-9.
97. Kulik L, Vucelja M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, Habib A, Karp J, Al-Saden P, Lacouture M, Collier J, Abecassis M, Baker T, et al. Studio pilota prospettico randomizzato di Y90 +/- Sora fenib come ponte verso trapianto nel carcinoma epatocellulare. J Hepatol. 2014; 61: 309-17.
98. Reardon KA, McIntosh AF, Shilling AT, Hagspiel KD, Al-Osaimi A, Berg C, Caldwell SH, Northup PG, Angulo F, Mulder R, Rich TA. Trattamento di primaria tumori epatici con microsferi di ittrio-90 (TheraSphere) in pazienti ad alto rischio: analisi di sopravvivenza e tossicità. Technol Cancer Res Treat. 2009; 8: 71-7.
99. Liu MD, Ujue MB, Al-Ghazi MS, Fields D, Herman J, Kuo JW, Milne N, Nguyen TH, Ramsinghani NS, Tokita KM, Tsai FY, Vajrnt DJ, Imagawa DK. Uso di ittrio-90 TheraSphere per il trattamento degli epatocellulari non resecabili carcinoma. Am Surg. 2004; 70: 947-53.
100. Llovet JM, et al. Sora fenib nel carcinoma epatocellulare avanzato. N Engl J Med. 2008; 359: 378-90.
101. Bruix J, et al. Fattori prognostici e predittori di sora fenib traggono beneficio pazienti con carcinoma epatocellulare: analisi di due studi di fase III. J Hepatol. 2017; 67: 999-1008.
102. Kudo M, et al. Lenvatinib rispetto a sora fenib nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile: una fase 3 randomizzata non prova di inferiorità. Lancetta. 2018; 391: 1163-1173.
103. Zhu AX, et al. Ramucicrumab dopo sora fenib in pazienti con avanzato carcinoma epatocellulare e aumento delle concentrazioni di alfa-fetoproteina (REACH-2): uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lancet Oncol. 2019; 20: 282-96.

104. Bruix J, et al. Regorafenib per pazienti con carcinoma epatocellulare che progredito nel trattamento con sora fenib (RESORCE): un trattamento randomizzato, in doppio cieco, studio di fase 3 controllato con placebo. Lancetta. 2017; 389: 56-66.
105. Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Terapie molecolari e medicina di precisione per il carcinoma epatocellulare. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15: 599-616.
106. Abou-Alfa GK, et al. Cabozantinib in pazienti con avanzato

- carcinoma epatocellulare in progressione. *N Engl J Med*. 2018; 379: 54-63.
107. Mody R, Shah P, et al. Terapia sistemica per l'epatocellulare avanzato  
carcinoma in un panorama in evoluzione. *Curr Treat: Opzioni in Oncol*. 2019; 20: 3.  
<https://doi.org/10.1007/s11864-019-0601-1>.
108. Mancuso A. Gestione del carcinoma epatocellulare: illuminante il  
z one grigie. *World J Hepatol*. 2013; 5: 302-10.
109. Rimassa L, Pressiani T, Merle P. Opzioni di trattamento sistemico in epatocellulare  
carcinoma. *Cancroal fegato*. 2019; 8: 427-46.
110. Raoul JL, Frenel JS, Raimbourg J, et al. Opzioni attuali e futuro  
possibilità per il trattamento sistemico del carcinoma epatocellulare. *Hepat  
Oncol*. 2019; 6 (1). <https://doi.org/10.2217/hep-2019-0001>.

### **Editore ' Nota s**

Springer Nature rimane neutrale rispetto alle rivendicazioni giurisdizionali in  
mappe pubblicate e affiliazioni istituzionali.