

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Dottorato di Ricerca XXIX Ciclo – MEDICINA SPERIMENTALE

Coordinatore **Prof. Paolo Dionigi**

**SVILUPPO DI UN MODELLO SPERIMENTALE PER LA  
VALUTAZIONE DEL RISCHIO PROGNOSTICO DI MORTE IN  
PAZIENTI CANDIDABILI A RESEZIONE EPATICA E TRAPIANTO  
DI FEGATO PER EPATOCARCINOMA**

Tesi di Dottorato:

Dott. **Stefano Di Sandro**

Matr. n. 424247

Anno accademico 2015-2016

## Sommario

1. INTRODUZIONE .....	3
2. MATERIALI E METODI.....	6
3. RISULTATI .....	12
4. DISCUSSIONE.....	16

# 1. INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è uno dei tumori più frequenti e associati a maggiore mortalità nel mondo (1,2). L'HCC, infatti, è la terza causa più comune di morte tra le malattie tumorali (1,2). Come accade per molti tumori, diversi tipi di trattamento possono essere adottati per curare il carcinoma epatico, sia approcci chirurgici che non chirurgici (2-8). A volte l'HCC deve essere trattato combinando tecniche diverse nello stesso paziente durante il periodo di cura. Molti autori hanno suggerito diversi sistemi di stadiazione e modelli prognostici, sulla base di caratteristiche del tumore e del paziente, finalizzati ad ottimizzare la migliore combinazione tra paziente, stadio del tumore e trattamento (7,9-12). L'Associazione europea per lo studio delle malattie del fegato (EASL) e l'Associazione Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato (AASLD) hanno identificato la classificazione di Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC) (3) come la migliore linea-guida per la gestione dei pazienti affetti da HCC (13,14). Nonostante ciò, l'algoritmo BCLC sembra non essere rigorosamente applicato in gran parte dei pazienti curati nei centri ad alto volume (15). L'applicazione limitata dell'algoritmo BCLC può trovare spiegazione nelle seguenti ragioni: mancanza di classificazione della localizzazione del tumore nel fegato, mancanza di valutazione di downstaging efficace del tumore e ri-stratificazione dello stadio del paziente. Queste ragioni possono stabilire una distanza significativa tra i risultati evidence-based e la pratica clinica. Inoltre, il trapianto di fegato (LT) è stabilito essere il miglior trattamento per HCC precocemente diagnosticati (6).

Sfortunatamente i donatori sono meno dei potenziali candidati a trapianto; pertanto è essenziale ricorrere ad altri trattamenti curativi, anche se i loro risultati sono inferiori a quelli ottenuti mediante il trapianto (1).

La coorte di pazienti affetti da HCC può essere classificata quindi in due macro-gruppi: *HCC trapiantabili* e *HCC non trapiantabili*. I pazienti affetti da HCC non trapiantabili in genere sono trattati con il miglior trattamento alternativo al trapianto stesso: resezione epatica (LR) o radiofrequenza (RA) in caso di tumore suscettibile di trattamento potenzialmente curativo; radio / chemio-embolizzazione o chemioterapia in caso di tumore suscettibile solo di cure palliative (5,16-19). D'altra parte, un importante problema è rappresentato dal gruppo degli HCC trapiantabili. Infatti, l'approccio di trattamento per questi pazienti può essere significativamente differente a causa di specifiche competenze mediche nelle strutture di riferimento, specifiche competenze di centro, diversa disponibilità dei donatori cadavere nei vari paesi, ecc. Probabilmente la sovrapposizione principale che si determina è tra l'indicazione a LR e quella a LT in pazienti idonei per entrambe le procedure. Talvolta, il beneficio di sopravvivenza reale di questi pazienti è ignorato a causa della disponibilità della LR piuttosto che del LT, soprattutto nei centri senza disponibilità di un programma di trapianto.

Pertanto, lo scopo di questo studio è quello di individuare un modello prognostico in grado di valutare una classe di rischio per i pazienti che sono stati sottoposti LR ed il loro beneficio di sopravvivenza rispetto al LT come

trattamento alternativo; Inoltre, per creare uno strumento mirato per aiutare i medici nella strategia chirurgica da adottare nella cura dell'HCC.

## 2. MATERIALI E METODI

### Coorte di Studio e caratteristiche generali della popolazione

Dal gennaio 2000 al dicembre 2012, tutti i pazienti sottoposti consecutivamente a LR per HCC presso l'Ospedale Niguarda Ca' Granda e l'Istituto Nazionale Tumori, sono stati arruolati in un database prospettico comune. Un totale di 927 pazienti sono stati inclusi nel database. Come riportato in Figura 1, 524 pazienti sono stati selezionati per lo studio basandosi sul presupposto che tali pazienti risultassero suscettibili di duplice indicazione chirurgica: LR e LT. Basandosi sulla possibilità di trapiantare pazienti dopo un downstaging efficace del tumore, tutti i pazienti sotto 70 anni e senza invasione vascolare neoplastica radiologicamente rilevabile sono stati considerati sottoponibili sia a LR che LT. Al momento dell'intervento del paziente, un valore molto elevato di alfa-fetoproteina non rappresentava una controindicazione assoluta alla LR o LT. Quattrocentotré pazienti (43,5%) sono stati esclusi dallo studio a causa di: invasione macrovascolare del tumore all' imaging pre-operatoria (23 pazienti), metastasi extraepatica (4 pazienti), età >70 (364 pazienti), dati incompleti (12 pazienti) (Figura 1). Tra i restanti 524 pazienti (56,5%), 82 (15,6%) erano BCLC 0, 379 (72,3%) erano BCLC A, 63 (12,0%) erano BCLC B e 0 pazienti erano BCLC C o D. I pazienti che hanno ricevuto una resezione non radicale o una laparotomia esplorativa non sono stati inclusi nel database. I due centri coinvolti nello studio sono della stessa regione geografica del paese; entrambi questi centri hanno la disponibilità di tutte le tecniche adottabili per il trattamento di carcinoma epatico, incluso LT. Questi centri condividono la stessa politica per l'allocazione degli organi e per la selezione dei pazienti candidabili a trapianto (11).

Una coorte di 452 pazienti candidati a trapianto di fegato per HCC sono stati considerati per il confronto della sopravvivenza basandosi sul modello 1 dello studio, come successivamente riportato (Figura 1). Tra questi, 411 pazienti sono

stati trapiantati in modo efficace, mentre 41 (9%) pazienti sono stati esclusi dalla lista per progressione neoplastica dopo un tempo medio di attesa di 4,2 mesi (2,3-7,9 MO) dalla data di inserimento in lista. Questa coorte è stata selezionata da un unico Istituto dei due coinvolti nello studio a causa della disponibilità di dati e le loro caratteristiche di base sono riportati in Tabella 1.

#### Diagnosi di HCC e follow-up

Nella maggior parte dei casi, il processo di diagnosi tumore è stato svolto e concluso nei due centri di studio. A volte i pazienti hanno avuto invece una precedente diagnosi ottenuta in altri centri; in alcuni di questi casi i pazienti avevano un precedente trattamento del HCC, prima di giungere all'attenzione dei due centri di studio. La diagnosi di HCC è stata definita sulla base dei criteri accettati dall'EASL (20). Le controindicazioni assolute per LR sono state: evidenza di ascite, piastrine inferiori a 50.000, invasione tumorale macrovascolare non resecabile, futuro fegato residuo inferiore al 40-50% del volume totale.

Tutti i casi sono stati discussi in un incontro multidisciplinare con chirurghi, epatologi, radiologi e anestesisti. La biopsia del tumore è stata eseguita solo in caso di elevata discrepanza tra le valutazioni di imaging. I pazienti sono stati seguiti per tutta la vita. Dopo la LR, i pazienti sono stati sottoposti a TAC o risonanza magnetica 3-mesi dopo LR. Successivamente, i pazienti sono stati sottoposti a test del sangue e alfa-fetoproteina dosaggio ogni 3 mesi e imaging di valutazione da un'alternanza di ecografia e TAC o RM fino a 5 anni dalla LR. Successivamente, i pazienti hanno ricevuto una sorveglianza per il rischio di nuova diagnosi di HCC secondo le linee guida EASL (20).

#### Indicazione a resezione epatica e trapianto

In generale, i pazienti con cirrosi ben compensata, con singolo nodulo a localizzazione favorevole nel fegato compatibile con una resezione radicale e limitata di parenchima epatico, sono stati considerati idonei per LR. I pazienti con più di un nodulo, non radicalmente asportabile tramite LR o per cirrosi avanzata epatica sono stati trattati con radiazioni ablazione loco-regionale e incluso LT.

Tuttavia, l'indicazione per la LR o LT è stata valutata caso per caso da parte del personale multidisciplinare.

Disegno dello studio (Figura 2) e Scopo dello studio

Le variabili analizzate sono riassunte nella Tabella 2 e Tabella 3. La presenza preoperatoria di cirrosi è stata considerata come il rilevamento di parenchima epatico nodulare agli ultrasuoni o segni di ipertensione portale associati ad eziologia clinica nota di epatopatia. La resezione di più di 2 segmenti consecutivi è stata considerata come epatectomia maggiore. Il clampaggio ilare è stato considerato come un clampaggio ilare totale superiore a 5 minuti. La radiofrequenza intraoperatoria è stata effettuata per i noduli non resecabili di dimensioni inferiori a 3 cm. Presenza di complicanze post-operatorie consisteva in casi che hanno sviluppato complicanze di grado Clavien II o superiore.

Mediante l'analisi retrospettiva eseguita sulla popolazione di studio, abbiamo identificato due categorie di rischio di morte per i pazienti indirizzati alla LR al momento della diagnosi di carcinoma epatico: i pazienti ad alto rischio (pre-high) di mortalità post-resezione e i pazienti a basso rischio (pre-low). Questa categorizzazione è dipesa solo dalla valutazione di variabili pre-operatorie, come riportato nella Tabella 3. Una volta che abbiamo identificato una classe di rischio pre-high dei pazienti, abbiamo cercato di proiettare la loro ipotetica prognosi qualora questi pazienti fossero stati trapiantati, piuttosto che resecati. In questo modo, abbiamo confrontato la classe pre-high con una analoga coorte di pazienti che sono stati trapiantati in uno dei due centri di studio. La coorte di pazienti di casi trapiantati per HCC è stata selezionata per pazienti aventi le stesse caratteristiche tumorali e basali dei pazienti sottoposti a resezione in base ai parametri individuati per la definizione del rischio pre-high. Lo scopo di questo primo passo dell'analisi era identificare un beneficio di LR vs LT in termini di sopravvivenza a lungo termine del paziente. La sopravvivenza dei pazienti è stata considerata dal momento della diagnosi di tumore (per i pazienti sottoposti a resezione) e dal momento della iscrizione in lista (per i candidati a trapianto) per l'ultima data di follow-up o la morte del paziente.



Seconda fase dello studio è stata quella di capire l'esito della classe di rischio pre-low quando questi pazienti sono stati successivamente resecati. Pertanto, abbiamo identificato una nuova categorizzazione in due ulteriori classi post-resezione di pazienti pre-low: alto rischio post-resezione (post-high) e basso rischio post-resezione (post-low). Questa seconda classificazione è stata basata sull'intero pannello di variabili considerate per i pazienti, incluse le variabili relative al risultato intra e post-operatorio e l'esame istologico del campione.

Lo scopo della seconda fase dell'analisi era identificare i pazienti che sono diventati ad alto rischio di morte dopo LR, anche se partivano da una categoria di rischio basso sulla base della valutazione delle variabili pre-operatorie. Per tutti i pazienti resecati, la sopravvivenza è stata calcolata dal momento della diagnosi tumorale; per tutto il gruppo di trapianto, la sopravvivenza è stata calcolata dal momento dell'inserimento in lista d'attesa per trapianto.

#### Analisi statistica

L'outcome primario dello studio era la sopravvivenza globale, come è stato considerato il più affidabile e quella che è meno soggetto a bias nel campo della ricerca "epatocellulare" carcinoma (21). È stato definito come l'intervallo di tempo tra la resezione epatica e qualsiasi causa di morte, essendo ora censurato alla data dell'ultimo follow-up visita per i pazienti che erano ancora in vita. Lo stimatore di Kaplan-Meier è stato applicato per stimare le curve di sopravvivenza globale, generare trame e calcolare tempi di sopravvivenza mediana.

analisi univariata sono stati condotti confrontando le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier attraverso il log-rank test in strati di potenziali fattori prognostici pre e post-operatorie, utilizzando il valore mediano o tagli di giudizio normale valore di riferimento / clinica per dicotomizzare variabile continua.

Due modelli di regressione sono stati costruiti, il primo scopo di classificare i pazienti in due gruppi - basso ed alto rischio - basati su variabili preoperatorie, e la seconda volta a riclassificare pazienti a basso rischio da variabili postoperatorie. Senza perdita di generalità, la strategia di modellazione descritto

di seguito vale per entrambi i modelli. Nei due modelli, variabili misurate su una scala continua non sono stati dicotomizzati per evitare perdite di dati (22).

La presenza di dati mancanti in più variabili guidati ad una perdita sostanziale di soggetti del campione di studio, causando una perdita di precisione e potenza statistica. Per superare questo limite, imputazione multipla dalle equazioni concatenate (topi) è stato usato (23). Assumendo che i dati mancava a caso, questo approccio consente per l'incertezza circa i dati mancanti con la creazione di diversi gruppi di dati imputati plausibili ( $n = 10$ ) con valori mancanti sostituiti da quelli imputati, come campione del loro posteriore distribuzione predittiva sulla base dei dati osservati. Nel modello di assegnazione, tutti i potenziali variabili prognostiche sono stati inclusi, con il tempo di sopravvivenza rappresentato nel modello di assegnazione da parte del empirica funzione di rischio cumulativo e l'indicatore di censura.

Il modello di rischio proporzionale di Cox è stato inizialmente installato per le analisi esplorative. Tuttavia, dopo aver rilevato la violazione di proporzionale di rischio assunto, molti altri modelli parametrici di sopravvivenza sono state esplorate, e il modello di sopravvivenza log-logistico è stato finalmente trovato per adattarsi bene i dati.

Scelta del modello è basato su una procedura in due fasi che ha combinato sia la variazione di imputazione e campionamento multipla che permette di correggere eventuali ottimismo derivante dal processo di selezione del modello (24). Brevemente, per ognuno dei 10 gruppi di dati figurativi, 200 campioni di bootstrap sono stati ottenuti mediante estrazione a caso con sostituzione. Poi, in ognuna delle 2.000 (vale a dire 10 imputati del set di dati \* 200 repliche) campioni di bootstrap, un modello di sopravvivenza log-logistica con una procedura a ritroso è stato montato i dati utilizzando criteri di informazione di Akaike la (AIC) per la selezione delle variabili. Il candidato serie finale di fattori prognostici stata ottenuta includendo quelle variabili che sono state selezionate in almeno il 70% dei replicati bootstrap. Nella seconda fase, abbiamo definito il modello ottimale selezionando tra candidato serie finale di tali fattori prognostici

mostra una significatività statistica strettamente. Il modello ottimale è stato poi montato in ciascuno dei 10 gruppi di dati imputati, e la regola di Rubin per le stime si moltiplicano imputati è stato utilizzato per ottenere stime combinate finali, i loro errori standard correlate e p-value. Ogni stima (coefficiente di regressione) ha rappresentato le probabilità di registro di morte per una variazione unitaria del fattore prognostico considerato. Le prestazioni del modello è stata misurata in base all'indice di concordanza (C-index).

Nomogrammi stati costruiti sulla base dei due modelli ottimali per dare uno strumento che facilmente permesso classificazione dei pazienti nei due gruppi di rischio, cioè a basso e ad alto rischio. Si tratta di un sistema di punteggio "user-friendly", che permette di attribuisce a ciascuno dei pazienti un punteggio di rischio sulla base di ogni fattore prognostico selezionato nel modello ottimale. Il punteggio di un dato fattore era proporzionale alla rispettiva impatto prognostico, come definito dal coefficiente di regressione. La mediana del punteggio di rischio individuale è utilizzato come cut-punto per definire i due suddetti gruppi a rischio.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando R versione 3.1.2 (R Core Team 2014). R: Un linguaggio e ambiente per il calcolo statistico. R Fondazione per la statistica Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

### 3. RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e basali della coorte di studio sono riassunte nella Tabella 2. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (416/524, 79.39%), la principale causa di cirrosi epatica è stata da HCV (258/524, 49.24%), quasi tutti i pazienti erano Child-Turcotte-Pugh A (481/524, 91.79%). Solo pochi pazienti avevano ascite molto lieve al momento della LR (13/524, 2,5%). Più del 94% (494/525) dei pazienti erano Performance Status 0 secondo il sistema di classificazione ECOG (25).

La sopravvivenza globale e analisi univariata

La sopravvivenza globale dei pazienti a 5 e 10 anni è stata rispettivamente del 53% (95% CI 48% -58%) e il 30% (95% CI 23% -36%); mentre a 5 e 10 anni la sopravvivenza libera da recidive è stata rispettivamente del 29% (95% CI 24% - 34%) e il 22% (95% CI 17% -27%) (Figura 3). Come riportato in tabella 2 e tabella 3, molti fattori si sono correlati alla sopravvivenza del paziente a 10 anni. Le variabili pre-operatorie correlate alla sopravvivenza dei pazienti sono riportate nella tabella 2, mentre le variabili intra e post-operatorie sono riportate nella tabella 3. Le principali variabili pre-operatorie significativamente correlate alla sopravvivenza del paziente all'analisi univariata sono: AST (aspartato transaminasi), INR, Alpha-fetoproteina e stadio BCLC (Tabella 2). Tutte queste variabili hanno un P-value al log-rank test <0.001. Per quanto riguarda i dati intra e post-operatori, le seguenti variabili sono risultati altamente significativo: trasfusioni di sangue, il numero di noduli all'istologia, stadio BCLC all'istologico, l'invasione microvascolare, la presenza di satelliti e la resezione R1. Tutte queste variabili hanno un P-value al log-rank test <0.001 (Tabella 3).

Trecentosessanta pazienti su 524 (60%) hanno sviluppato recidive dopo un follow-up mediano di 4,5 anni (4.0-5.6). La recidiva del tumore ha rappresentato la principale causa di morte tra i pazienti sottoposti a resezione.

Modello 1: valutazione del rischio di sopravvivenza pre-operatoria

L'applicazione del modello 1 ha permesso di identificare 6 parametri pre-operatori strettamente correlati alla sopravvivenza post-operatoria dei pazienti: presenza di cirrosi, AST, alfa-fetoproteina, punteggio MELD, numero di noduli alla diagnosi dei tumori e diametro del nodulo più grande (Tabella 4). Sulla base di queste evidenze, la coorte di pazienti è stata divisa in due gruppi: il paziente ad alto rischio di morte (pre-alta) e pazienti a basso rischio di morte (pre-basso). Come riportato nella tabella 6, il gruppo pre-bassa conta 262 pazienti con 91 casi di morte dopo e tempo mediano di 7,4 anni (5.7-11.0 anni) dopo la diagnosi di tumore. D'altra parte, il gruppo pre-alta comprendeva 262 pazienti con 155 casi di morte dopo un tempo medio di 3,7 anni (2.9-5.0 anni). Il c-index di questo modello ha portato: 0.67 (95% CI 0,63-0,71).

Modello 2: la valutazione del rischio di sopravvivenza post-operatoria

L'applicazione del modello 2 ha permesso di identificare 2 parametri intra / postoperatori strettamente correlati con la sopravvivenza dei pazienti post-operatoria: satellitosi e invasione microvascolare all'analisi istologica del campione (Tabella 5). Sulla base di queste evidenze, abbiamo diviso la coorte di pazienti di classe pre-low in due nuovi gruppi: pazienti che convertono la loro classe di rischio di morte dal basso verso l'alto rischio (gruppo post-high) e i pazienti che sono rimasti a basso rischio di morte (gruppo post-low). Come riportato nella tabella 6, il gruppo post-low conta 142 pazienti con 36 casi di morte dopo un tempo mediano di 11,0 anni (anni 9,0-NYR) dalla diagnosi di tumore. Il gruppo post-high comprendeva 120 pazienti con 55 casi di morte dopo un tempo medio di 4,7 anni (4.1-6.7 anni) (Tabella 6). Il c-index di questo modello ha portato: 0.65 (95% CI 0,60-0,71).

Confronto di sopravvivenza per le diverse classi di rischio di morte dopo la resezione e il trapianto

La Figura 4 mostra la sopravvivenza dei 524 pazienti resecati stratificati per la classe di rischio ottenuta con il modello 1. Come si vede, i pazienti a rischio pre-low avevano una sopravvivenza significativamente migliore dopo la resezione dei pazienti pre-high, rispettivamente, 63% vs 43% a 5 anni e del 42% vs 18% a 10

anni. Nella stessa figura è riportata la sopravvivenza dei pazienti trapiantati basandosi degli stessi criteri applicati per il Modello 1 dello studio e suddivisi in due curve selezionate: la coorte complessiva di pazienti con HCC-trapiantati e i pazienti trapiantati selezionati basandosi sugli stessi parametri identificati per il modello 1. La loro sopravvivenza è stata rispettivamente a 5 anni del 76% e del 68% ed a 10 anni il 67% e il 61%. La mediana di sopravvivenza a 5 dei pazienti pre-low rischio trapiantati dal tempo di listing al follow-up è stato significativamente superiore a quello di pazienti pre-high sottoposti a resezione. D'altra parte, la sopravvivenza dei pazienti pre-high trapiantati a 5 anni è risultata simile ai pazienti pre-low resecati. La Figura 5 mostra le tre curve di pazienti sottoposti a resezione divisa per la seguente classe di rischio: pazienti post-low, pazienti a rischio post-high (riclassificati dalla pre-low) e pazienti a rischio pre-high. A 5 anni e 10 anni la sopravvivenza dei pazienti è stata rispettivamente del 75% e del 57% per i pazienti a rischio post-low (confermato a basso rischio), il 48% e 24% per pazienti a rischio post-high (riclassificati ad alto rischio), e il 43% e 18% per i pazienti a rischio di pre-high.

### Nomogrammi

Con i modelli statistici sviluppati abbiamo prodotto 2 nomogrammi per identificare meglio il peso reale delle singole variabili significative al fine di determinare il passaggio da bassa ad alta classe di rischio del paziente. La Figura 6 riporta il nomogramma relativo al modello 1. Come mostrato, il nomogramma ha 3 punti di analisi: la scala di misura dei punteggi, la scala di punti relativi alla classe di appartenenza del paziente e la scala relativa sopravvivenza attesa del paziente. Per dividere la coorte di pazienti in due gruppi uguali, abbiamo identificato un punto di divisione che per questo modello è di 88 punti. Combinando le diverse variabili del paziente, possiamo associare una specifica classe di rischio superiore o inferiore a 88, grazie ai nomogrammi. Successivamente, si può abbinare i punti ottenuti con la relativa probabilità di sopravvivenza del paziente dopo la LR. La Figura 7 mostra il nomogramma relativo al modello 2. La presenza di una sola delle due variabili è sufficiente a

determinare una conversione di classe di rischio del paziente da basso ad alto rischio.

## 4. DISCUSSIONE

Il trapianto di fegato è considerato il miglior trattamento per HCC su cirrosi epatica (26). Grazie al trapianto, selezionati pazienti con precoce diagnosi di carcinoma epatico possono ottenere un alto tasso di sopravvivenza a lungo termine dalla diagnosi di tumore (6). Nonostante ciò, la comunità clinica e chirurgica deve limitare e ottimizzare la selezione dei pazienti per LT a causa della scarsa risorsa dei donatori (27-33). Pertanto, molti pazienti con HCC sono trattati con trattamenti alternativi, pur consapevoli della superiorità del trapianto per la cura di questi pazienti. Alcuni trattamenti alternativi al trapianto possono anche essere curativi per pazienti selezionati (17). In questo scenario, la resezione epatica è la migliore alternativa per i pazienti affetti da HCC trapiantabili, in particolare per i casi con un singolo nodulo e cirrosi epatica ben compensata (34-37). Allo stesso modo, alcuni pazienti possono avere dalla ablazione da radiofrequenza lo stesso beneficio ottenuto dalla resezione (38). Tuttavia i medici possono avere molte difficoltà nella gestione di HCC "trapiantabili" nel decidere quale sia il miglior trattamento alternativo al trapianto stesso. In particolare a volte la scelta tra LT e LR per un caso specifico si basa su una valutazione multidisciplinare del caso clinico senza una forte evidenza scientifica o di una linea guida che indichi un percorso per il paziente verso la LR piuttosto che LT o viceversa e senza l'aiuto di strumenti pratici.

Considerando il notevole potenziale di cura della LR in pazienti affetti da HCC trapiantabile in cirrosi epatica ben compensata e conciliare questo con il rischio di mortalità e progressione tumorale di pazienti incluso LT, la resezione può essere considerata la prima linea di trattamento per pazienti selezionati (34- 37). Molti centri nei paesi occidentali offrono la resezione epatica o la radiofrequenza, come primo passo di cura anche nei pazienti che possono beneficiare del trapianto, soprattutto nei casi di BCLC 0 o A, ma, a volte, anche nei casi di BCLC B (39). Inoltre, l'evidenza riportata da diversi studi pubblicati



consente ai chirurghi la possibilità di programmare il trapianto come trattamento di salvataggio nei pazienti che sviluppano recidiva del tumore dopo la resezione epatica (18,40-43). In generale, l'intention-to-treat survival nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di salvataggio ed dei pazienti sottoposti primariamente a trapiantato sembra essere lo stessa (44). Tuttavia, alcuni pazienti sottoposti a resezione possono sviluppare una recidiva del tumore non compatibile con i criteri accettabili per il trapianto e, di conseguenza, possono perdere la possibilità di essere trapiantati (18).

I risultati di questo studio dimostrano tre messaggi principali, utili per gli specialisti che sono coinvolti nella cura di questo tumore.

In primo luogo, al momento della diagnosi dell'HCC in pazienti suscettibili di resezione epatica, possiamo identificare una classe di rischio di morte dopo LR basandoci su variabili pre-operatorie, che determinano fortemente la probabilità di sopravvivenza di questi pazienti una volta resecati. Come dimostrato dal Modello 1 dello studio, possiamo identificare una classe di pazienti resecabili a rischio pre-high di morte a 5 e 10 anni dalla diagnosi di tumore. In particolare, questo rischio pre-high appare significativamente più alto rispetto al rischio che questo setting di pazienti correrebbe se fossero stati trapiantati (43% vs 68%, P-value = <0,0001). Quindi possiamo non considerare indicata la resezione per la classe di rischio pre-high dei pazienti a causa del chiaro beneficio di sopravvivenza consentito dal trapianto. In caso contrario, il rischio di morte dei pazienti sottoposti a resezione con classe di rischio pre-low appare abbastanza bassa e simile alla probabilità di sopravvivenza dei pazienti trapiantati a 5 anni, valutata dal momento della iscrizione del paziente in lista per LT (63% vs 76%, P-value = 0,003). Anche se la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti in classe pre-low sottoposti a LR risultata inferiore a quella dei pazienti trapiantati, quando applichiamo in questo gruppo il modello 2, possiamo identificare la classe di pazienti post-low (confermati a basso rischio) i quali hanno una sopravvivenza a 5-anni del 75%, quasi identica alla sopravvivenza intention-to-treat a 5 anni ottenibile nei pazienti candidati a trapianto. Considerando le variabili incluse nel modello 1, nessuno singola variabile può determinare da sola una definizione di

rischio alto pre-resezione (pre-high). Il nomogramma 1 dimostra che la presenza di cirrosi e il grado di danno epatico attivo indicato da iper-transaminasemia possono compromettere gravemente la sopravvivenza del paziente dopo la resezione epatica. Molti studi hanno in precedenza identificato la presenza di cirrosi epatica come fattore di rischio per la recidiva di HCC e mortalità dopo resezione epatica (45). In particolare, alcuni studi hanno rivelato che la gravità della fibrosi è fortemente associata alla sopravvivenza a 5 anni, che risulta peggiore in relazione ad una maggiore gravità di fibrosi epatica (46,47). Kim Su e co-autori hanno recentemente dimostrato che i tassi cumulativi di recidiva aumentano significativamente con l'aumento della entità della cirrosi (48). Il grado della cirrosi epatica può essere rivelato pre-operatoriamente solo da una biopsia epatica e questo rappresenta, tuttavia, una procedura rischiosa per i pazienti. Nonostante ciò, considerando anche i risultati del presente studio, ulteriori sforzi devono essere applicati per valutare meglio la gravità della cirrosi epatica in pazienti candidabili a resezione epatica, anche se i pazienti rimangono in una bassa classe di Child. Bilanciare il grado di cirrosi epatica con gli altri fattori di rischio può aiutare i chirurghi e i medici possono meglio selezionare i pazienti da candidare a LR o LT.

Come riportato da molti studi (34-37), i pazienti con singolo HCC sono i migliori candidati per la resezione e nel presente studio il Modello 1 non assegna punti per il singolo nodulo. Per quanto riguarda il numero di lesioni, la maggiore discrepanza nel rischio di morte dei pazienti si verifica tra quelli con uno vs più di una lesione (34-37). Tale studio inoltre conferma la correlazione esistente tra il MELD nei candidati a resezione, il livello di alfa-fetoproteina rispetto alla mortalità a lungo termine post-operatoria, dato già dimostrato da altri studi in letteratura (49).

Il secondo messaggio è correlato al rischio di mortalità a lungo termine una volta che i pazienti sono stati resecati. Il modello 2 dello studio dimostra che i pazienti pre-low possono essere nuovamente riclassificati due nuove classi di rischio sulla base della valutazione dei dati intra-operatori e post-operatori e delle caratteristiche istologiche del campione. Come riportato nei risultati, nonostante

le molte variabili in correlazione con il rischio di morte dopo LR, due di queste variabili sono identificate dal Modello 2 come fortemente condizionanti il passaggio da un basso rischio pre-operatorio ad un elevato rischio post-operatorio di mortalità a lungo termine del paziente. Infatti l'invasione microvascolare e la presenza di satellitosi alla valutazione istologica del campione sono in grado, da soli, di determinare questa conversione di classe di rischio del paziente. I pazienti che subiscono una conversione della classe di rischio da basso ad alto (definito post-high) dimostrano la stessa sopravvivenza a 5 anni del gruppo pre-high (48% vs 43%, P-value = 0.45).

Pertanto la classe di rischio post-low può essere considerata con alta probabilità una classe di pazienti giudicabili guariti dal tumore e per loro si può considerare il trapianto solo in caso di sviluppo di una recidiva tumorale trapiantabile nella prospettiva di un trapianto di salvataggio. In caso contrario, alcuni pazienti che sono stati classificati come pre-low possono cambiare la loro classe di rischio di sopravvivenza e diventare post-high. La sopravvivenza mediana della classe post-high è di 4,7 anni dalla diagnosi di tumore. Questa categoria di pazienti può essere considerata ad alto rischio di mortalità, che in genere è legato alla recidiva del tumore. Considerando l'elevata probabilità di morte e recidiva del tumore di questi pazienti, possiamo considerare per loro il programma di un trapianto precoce, in assenza di recidiva del tumore. Nella coorte dei pazienti post-high la resezione epatica svolge un ruolo di ponte verso il trapianto. Recentemente J. Ferrer-Fabrega e co-autori hanno pubblicato uno studio con la dimostrazione di una prospettiva di validazione della strategia di trapianto di fegato ab initio per i pazienti sottoposti a resezione a causa di HCC e che hanno invasione microvascolare e / o la satellitosi nel campione di resezione (50). Il presente studio sostiene con forza i loro risultati.

In terzo luogo, i nomogrammi elaborati dai modelli di studio assumono un ruolo essenziale nella pratica clinica quando i medici valutano la possibilità di resecare o trapiantare un paziente con HCC suscettibile di entrambe le procedure. Attraverso l'elaborazione statistica dei modelli (21-24) abbiamo identificato un cut-point. Il Normogramma permettere di identificare la valutazione del rischio

per un singolo paziente e può essere un utile strumento per sostenere la strategia multidisciplinare di cura scelta per un paziente.

Questa è la prima serie occidentale di una coorte di circa 1000 pazienti sottoposti a resezione per carcinoma epatocellulare considerando solo due centri e un periodo di arruolamento di dodici anni.

In conclusione, i modelli elaborati risultano fortemente predittivi della probabilità di sopravvivenza dei pazienti dopo resezione epatica per HCC su cirrosi. I pazienti ad alto rischio di morte valutato prima della resezione dovrebbero essere considerati per il trapianto, a causa del suo maggiore beneficio di sopravvivenza a lungo termine del paziente. I pazienti che rimangono a basso rischio di morte dopo la resezione possono essere considerati guariti e la loro sopravvivenza probabilmente sarà simile a quella che avrebbero avuto dopo il trapianto; invece i pazienti convertiti da un basso rischio ad un elevato rischio dopo resezione dovrebbe essere considerata per il trapianto ab initio. In prospettiva, questi risultati devono essere convalidati in una più grande coorte di pazienti, i modelli dovrebbero essere testati su coorte esterna e un calcolatore virtuale potrebbe essere sviluppate per aiutare i medici nella scelta della migliore cura chirurgica per l'HCC.

## References

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245-55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0. Epub 2012 Feb 20. Review.
2. Bruix J, Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. *American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199.
3. El-Serag HB. *Hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118-27. doi: 10.1056/NEJMra1001683. Review.
4. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. *Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008*. *Hepatology*. 2012 Feb;55(2):476-82. doi: 10.1002/hep.24710.
5. Mazzaferro V, Lencioni R, Majno P. *Early hepatocellular carcinoma on the procrustean bed of ablation, resection, and transplantation*. *Semin Liver Dis*. 2014 Nov;34(4):415-26. doi: 10.1055/s-0034-1394365. Epub 2014 Nov 4. Review.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9.
7. Llovet JM, Brú C, Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
8. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort*. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707-16.
9. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, Omata M. *Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients*. *Gut*. 2005 Mar;54(3):419-25.
10. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. *Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691-700.e3.
11. Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, Volk M, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Gasbarrini A, Sacco R, Foschi FG, Missale G, Morisco F, Svegliati Baroni G, Virdone R, Cillo U; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. *Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study*. *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):617-24.

12. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñárraeraegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):550-8.
13. Chen PH, Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Huo TI, Huang YH, Wu WC, Chao Y, Lin HC, Wu JC. *Comparison of prognosis by viral etiology in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation*. Ann Hepatol. 2013 Mar-Apr;12(2):263-73.
14. Su CW, Wu CY, Hung HH, Wu CH, Sheen IJ, Wu JC. *Differential roles of serum hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen level in predicting virological breakthrough in patients receiving lamivudine therapy*. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec;28(12):1849-58.
15. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, Choti MA, De Santibanes E, Donadon M, Morengi E, Makuuchi M. *A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group*. Ann Surg. 2013 May;257(5):929-37.
16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference*. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001 Sep;35(3):421-30.
17. Marrero JA. *Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system?* J Hepatol. 2006 Apr;44(4):630-2.
18. De Carlis L, Di Sandro S, Giacomoni A, Mangoni I, Lauterio A, Mihaylov P, Cusumano C, Rampoldi A. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection: why deny this chance of cure?* J Clin Gastroenterol. 2013 Apr;47(4):352-8.
19. De Carlis L, Di Sandro S, Giacomoni A, Slim A, Lauterio A, Mangoni I, Mihaylov P, Pirota V, Aseni P, Rampoldi A. *Beyond the Milan criteria: what risks for patients with hepatocellular carcinoma progression before liver transplantation?* J Clin Gastroenterol. 2012 Jan;46(1):78-86.
20. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908-43.
21. Llovet JM, Lok A. *Hepatitis B virus genotype and mutants: risk factors for hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst. 2008 Aug 20;100(16):1121-3.
22. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. *Transparent*

- Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):W1-73.
23. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med.* 2011 Feb 20;30(4):377-99.
  24. Heymans MW, van Buuren S, Knol DL, van Mechelen W, de Vet HC. Variable selection under multiple imputation using the bootstrap in a prognostic study. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Jul 13;7:33.
  25. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer.* 1992;28A(8-9):1328-30.
  26. Fuster J, Charco R, Llovet JM, Bruix J, García-Valdecasas JC. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2005 Mar;18(3):278-82. Review.
  27. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers Jr RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* 2008 May;134(5): 1342-1351.
  28. Toso C, Majno P, Berney T, Morel P, Mentha G, Combescure C. Validation of a dropout assessment model of candidates with/ without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Transplant Int* 2014; 27: 686–695.
  29. Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 55: 814–819.
  30. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant* 2011; 11: 2031–2035.
  31. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307–313.
  32. Cillo U, A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a “Blended Principle Model” *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 2552–2561
  33. Mazzaferro V, Squaring the Circle of Selection and Allocation in Liver Transplantation for HCC: An Adaptive Approach *HEPATOLOGY, VOL. 63, NO. 5, 2016.*
  34. Horino K, Beppu T, Kuroki H, Mima K, Okabe H, Nakahara O, Ikuta Y, Chikamoto A, Ishiko T, Takamori H, Baba H. Glasgow Prognostic Score as a useful prognostic factor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct;18(5):829-38.
  35. Muscari F, Foppa B, Carrere N, Kamar N, Peron JM, Suc B. Resection of a transplantable single-nodule hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A cirrhosis: factors affecting survival and recurrence. *World J Surg.*

- 2011 May;35(5):1055-62.
36. Chapman WC, Klintmalm G, Hemming A, Vachharajani N, Majella Doyle MB, DeMatteo R, Zaydfudim V, Chung H, Cavaness K, Goldstein R, Zendajas I, Melstrom LG, Nagorney D, Jarnagin W. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in North America: can hepatic resection still be justified? *J Am Coll Surg*. 2015 Apr;220(4):628-37.
  37. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, Allende H, Balsells J, Caralt M, Charco R. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1194-202.
  38. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, Silini EM, Dionigi P, Calliada F, Quaretti P, Tinelli C. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):136-47.
  39. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, Peng T, Xie GS, Li LQ. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):329-40.
  40. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. *Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?* *Ann Surg*. 2003 Oct;238(4):508-18.
  41. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. *Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* *Ann Surg*. 2003 Dec;238(6):885-92.
  42. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, et al. *Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience.* *Am J Transplant*. 2008 Jun;8(6):1177-85.
  43. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, Guettier C, Vallee JC, Saliba F, Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):155-63.
  44. Li HY, Wei YG, Yan LN, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 May 21;18(19):2415-22.
  45. Zhang EL, Liang BY, Chen XP, Huang ZY. Severity of liver cirrhosis: a key role in the selection of surgical modality for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2015 Apr 15;13:148.
  46. Wang Q, Fiel MI, Blank S, Luan W, Kadri H, Kim KW, et al. Impact of liver fibrosis on prognosis following liver resection for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;109:573–81.



47. Gassmann P, Spieker T, Haier J, Schmidt F, Mardin WA, Senninger N. Prognostic impact of underlying liver fibrosis and cirrhosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2010;34:2442–51.
48. Kim SU, Jung KS, Lee S, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Histological subclassification of cirrhosis can predict recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2014;34:1008–17.
49. Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas. Yang P, Qiu J, Li J, Wu D, Wan X, Lau WY, Yuan Y, Shen F. *Ann Surg.* 2016 Apr;263(4):778-86.
50. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, Fondevila C, García-Valdecasas JC, Bruix J, Fuster J. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):839-49.

**Figura 1.** Flow chart e selezione della coorte di pazienti.

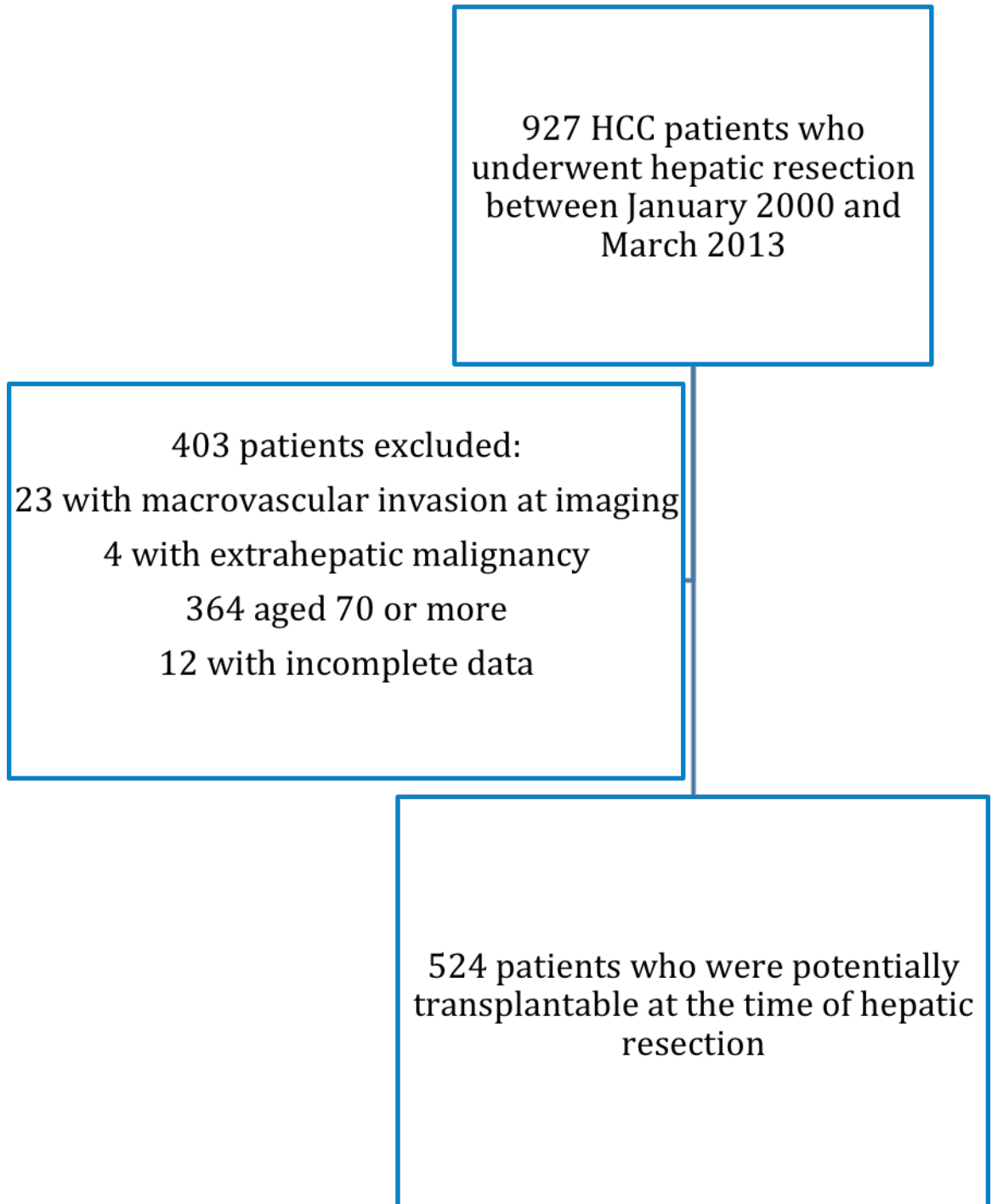
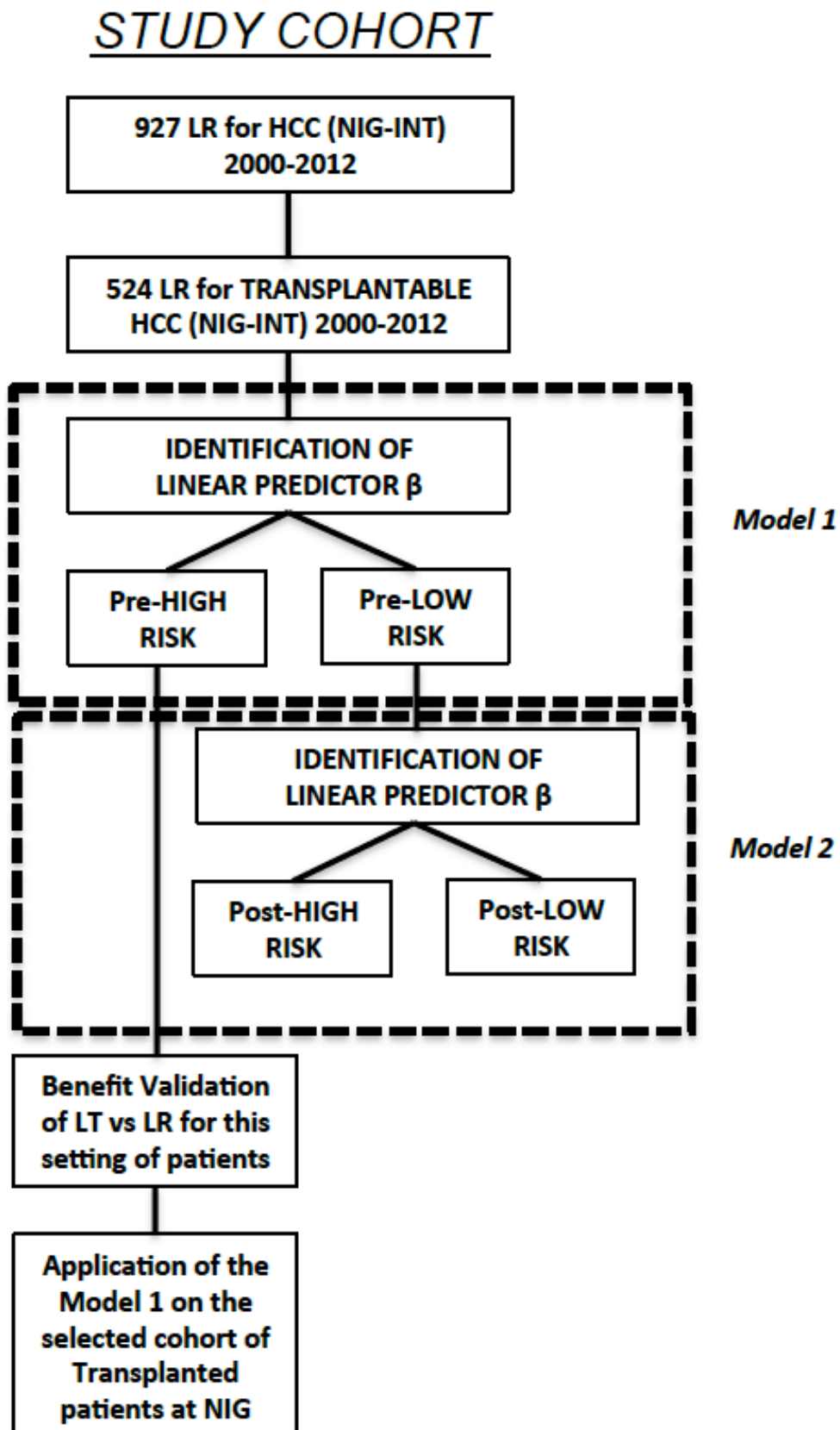


Figura 2. Disegno dello studio.



**Tabella 1.** Variabili principali della coorte di riferimento dei pazienti sottoposti a trapianto.

<b>Age, years</b>	57 (36-68)
<b>Sex</b>	
Female	57 (15%)
Male	333 (85%)
<b>ECOG PST</b>	
0	304 (80%)
1	71 (19%)
2+	5 (1%)
<b>AST, IU/L</b>	59 (16-351)
<b>ALT, IU/L</b>	42.5 (10-297)
<b>MELD</b>	12 (6-38)
<b>AFP, ng/mL</b>	8 (0-16398)
<b>Number of nodules at imaging</b>	
1	230 (60%)
2	90 (24%)
3+	59 (15%)
<b>Diameter of the largest lesion at imaging, cm</b>	2 (0.5-8.5)
<b>Microvascular invasion</b>	93 (24%)
<b>Median follow-up time, years</b>	6.1 (5.6-6.8)

**Tabella 2.** Caratteristiche dei pazienti e analisi univariata dei 524 pazienti con HCC sottoposti a resezione epatica.

Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank <i>P</i>
<b>Age at diagnosis</b>	0		63 (11-70)		
		<63 <sup>†</sup>	257 (49.05%)	5.1	0.88
		≥63 <sup>†</sup>	267 (50.95%)	5.5	
<b>Sex</b>	0	Female	108 (20.61%)	4.5	0.06
		Male	416 (79.39%)	5.6	
<b>ECOG PST</b>	0	0	494 (94.27%)	5.4	0.21
		1	28 (5.34%)	3.7*	
		≥2	2 (0.38%)		
<b>HCV</b>	0	No	266 (50.76%)	6.7	0.11
		Yes	258 (49.24%)	5.0	
<b>HBV</b>	0	No	367 (70.04%)	5.1	0.29
		Yes	157 (29.96%)	6.1	
<b>Alcohol abuse</b>	0	No	437 (83.40%)	5.1	0.08
		Yes	87 (16.60%)	7.7	
<b>Presence of cirrhosis</b>	0	No	54 (10.31%)	6.9	0.06
		Yes	470 (89.69%)	5.1	
<b>Presence of varices</b>	0	No	387 (73.85%)	5.7	0.07
		Yes	137 (26.15%)	4.4	
<b>Ascites grade</b>	0.95%	Minimal	506 (97.50%)	5.4	0.08
		Mild	13 (2.50%)	2.5	
<b>Platelets count (10<sup>9</sup>/L)</b>	0.57%		157 (25-914)		
		<100	121 (23.22%)	4.2	0.10

Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank P
		≥100	400 (76.78%)	5.6	
<b>AST (IU/L)</b>	26.53%		42 (13-322)		
		≤40	183 (47.53%)	8.2	<0.0001
		>40	202 (52.47%)	3.9	
<b>ALT (IU/L)</b>	9.54%		46.5 (2-327)		
		≤45	234 (49.37%)	7.4	0.002
		>45	240 (50.63%)	4.6	
<b>Bilirubin (mg/dL)</b>	0.38%		0.9 (0.2-137)		
		≤1.2	383 (73.37%)	5.7	0.003
		>1.2	139 (26.63%)	3.9	
<b>Albumin (g/dL)</b>	11.83%		4 (2.2-46)		
		<4.8	430 (93.07%)	5.1	0.06
		≥4.8	32 (6.93%)	9.0	
<b>Sodium (nmol/L)</b>	9.16%		139 (129-153)		
		<143	409 (85.92%)	5.3	0.37
		≥143	67 (14.08%)	3.9	
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	8.78%		0.9 (0.4-6)		
		<1.2	428 (89.54%)	5.6	0.51
		≥1.2	58 (10.46%)	5.0	
<b>INR</b>	0.95%		1.1 (0.5-2.1)		
		≤1.13	307 (59.15%)	6.8	0.0002
		>1.13	212 (40.85%)	3.7	
<b>MELD score</b>	7.63%		8.1 (5.0-27.6)		
		≤9	322 (66.53%)	6.5	0.03
		>9	162 (33.47%)	4.1	

Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank <i>P</i>
<b>CPT score</b>	0	A	481 (91.79%)	5.6	0.001
		B	42 (8.02%)	3.3*	
		C	1 (0.19%)		
<b>AFP (ng/mL)</b>	26.33%		13 (0-95220)		
		≤20	219 (56.74%)	6.9	0.0006
		20-400	111 (28.76%)	3.7	
		>400	56 (14.51%)	5.1	
<b>Number of nodules at imaging</b>	0	1	411 (78.44%)	5.6	0.001
		2	82 (15.65%)	3.3	
		3	23 (4.39%)	3.2*	
		>3	8 (1.53%)		
<b>Bilobar cancer</b>	0.19%	No	474 (90.46%)	5.6	0.004
		Yes	49 (9.35%)	3.2	
<b>Diameter of the largest lesion at imaging (cm)</b>	0		3.2 (0.7-30)		
		≤2	121 (23.09%)	6.7	0.13
		>2 & ≤5	262 (50.00%)	4.7	
		>5	141 (26.91%)	5.1	
<b>BCLC stage</b>	0	0	82 (15.65%)	8.0	<0.0001
		A	379 (72.33%)	5.3	
		B	63 (12.02%)	2.7	

\*Categories were merged together due to limited sample size.

†Show split at the median value.

**Tabella 3.** Caratteristiche operatorie e istologiche e analisi univariata dei 524 pazienti con HCC sottoposti a resezione epatica.

Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank P
<b>Resection extension</b>	0	Minor	436 (83.21%)	5.5	0.006
		Major	88 (16.79%)	3.8	
<b>Resection type</b>	0	Anatomical	376 (71.76%)	5.5	0.44
		Non-anatomical	148 (28.24%)	5.1	
<b>Laparoscopic resection</b>	0	No	517 (98.66%)	5.3	0.35
		Yes	7 (1.34%)	2.6	
<b>Clamping</b>	0.19%	No	411 (78.44%)	5.5	0.77
		Yes	112 (21.37%)	4.9	
<b>Intraoperative radiofrequency</b>	0	No	499 (95.23%)	5.5	0.004
		Yes	25 (4.77%)	3.1	
<b>Operative time (min)</b>	0.57%		180 (60-640)		
		<180 <sup>†</sup>	195 (37.43%)	6.5	0.02
		≥180 <sup>†</sup>	326 (62.57%)	5.0	
<b>Blood loss (mL)</b>	8.21%		100 (0-4500)		
		≤100 <sup>†</sup>	265 (55.09%)	6.9	0.01
		>100 <sup>†</sup>	216 (44.91)	4.4	
<b>RCC transfusion</b>	8.40%	No	412 (78.63%)	5.7	0.0005
		Yes	68 (12.98%)	3.1	
<b>Intraoperative blood loss score</b>	8.21%	1 (≤100 ml)	265 (55.09%)	6.9	0.02
		2 (101-499 ml)	109 (22.66%)	5.1	
		3 (500-999 ml)	65 (13.51%)	3.9	



Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank P
		4 (≥1000 ml)	42 (8.73%)	3.7	
<b>Presence of surgical complications</b>	0.95%	No	319 (60.88%)	6.3	0.001
		Yes	200 (38.17%)	4.3	
<b>Length of stay</b>	0.95%		8 (3-373)		
		<8 <sup>†</sup>	240 (46.24%)	7.3	0.002
		≥8 <sup>†</sup>	279 (53.76%)	4.5	
<b>Edmondson grading</b>	22.90%	G1	56 (10.69%)	5.2	0.001
		G2	212 (40.46%)	6.7	
		G3	136 (25.95%)	3.9	
<b>Number of lesions at histology</b>	0.19%	1	417 (79.58%)	6.1	<0.0001
		2	71 (13.55)	3.7	
		3	26 (4.96)	2.2 <sup>*</sup>	
		>3	8 (1.72)		
<b>Diameter of the largest lesion (cm) at histology</b>	0.38%		3.5 (0.5-30)		
		≤2	112 (21.46%)	6.3	0.001
		>2 & ≤5	275 (52.68%)	5.1	
		>5	135 (25.86%)	3.9	
<b>BCLC score at histology</b>	0	0	93 (17.75%)	6.3	<0.0001
		A	354 (67.56%)	5.7	
		B	60 (11.45%)	2.0	
		C	17 (3.24%)	1.5	
<b>Microvascular invasion</b>	0.38%	No	340 (64.89%)	6.7	<0.0001
		Yes	182 (34.73%)	3.1	
<b>Macrovascular invasion</b>	0.19%	No	506 (96.56%)	5.4	0.09

Parameter	% Missing	Level	Value	Median survival, y	Log-rank <i>P</i>
		Yes	17 (3.24%)	1.5	
<b>Presence of satellites</b>	0.19%	No	395 (75.38%)	6.9	<0.0001
		Yes	128 (24.43%)	2.5	
<b>Oncological radicality</b>	0	R0	498 (95.04%)	5.6	<0.0001
		R1	26 (4.96%)	1.3	

\*Categories were merged together due to limited sample size.

†Show split at the median value.

**Tabella 4.** Parametri stimati per analisi multivariata nel modello di regressione di sopravvivenza globale dei pazienti basata su caratteristiche pre-operatorie.

Parameter	Estimate	Standard Error	P-Value
Presence of Cirrhosis	0.55	0.25	0.03
AST (IU/L)	0.005	0.001	0.001
AFP (ng/mL)			
≤20	0 (Reference)	reference	reference
20-400	0.32	0.18	0.08
>400	0.60	0.21	0.006
MELD score	0.08	0.03	0.003
Number of lesions at imaging			
1	0 (Reference)	reference	reference
2	0.51	0.18	0.008
≥3	0.79	0.28	0.004
Diameter of the largest lesion at imaging (cm)	0.06	0.02	0.001

Model c-index: 0.67 (95% CI 0.63-0.71)

**Tabella 5.** Parametri stimati per analisi multivariata nel modello di regressione di sopravvivenza globale dei pazienti basata su caratteristiche intra e post-operatorie.

<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>P-Value</b>
Presence of satellites	0.70	0.17	<0.0001
Microvascular invasion	0.49	0.17	0.003

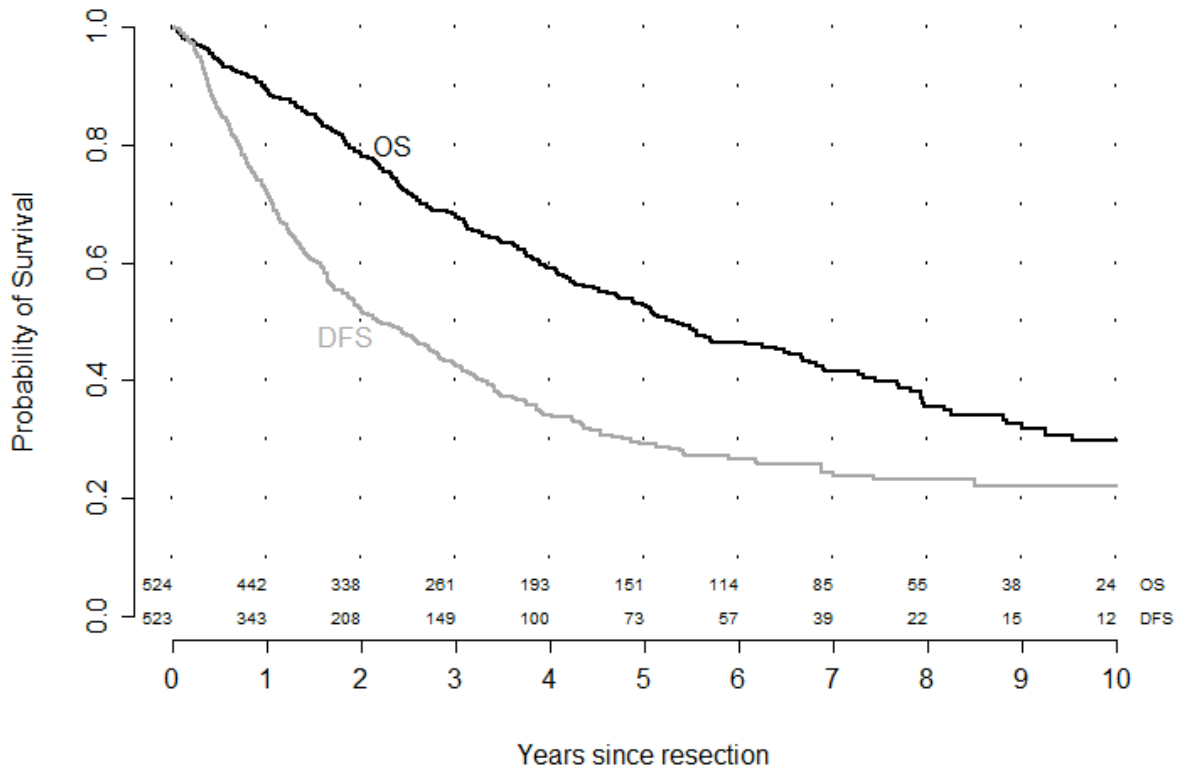
Model c-index: 0.65 (95% CI 0.60-0.71)

**Tabella 6.** Summary della sopravvivenza globale divisa per categoria di rischio.

		<b>Cutoff</b>	<b>Patients</b>	<b>Deaths</b>	<b>Median survival</b>	<b>95% CI</b>
Model based on preoperative risk factors	Overall		524	246	5.3	
	Pre-Low	<88	262	91	7.4	5.7-11.0
	Pre-High	≥88	262	155	3.7	2.9-5.0
Model based on postoperative risk factors	Post-Low	0	142	36	11.0	9.0-nyr <sup>§</sup>
	Post-High	>0	120	55	4.7	4.1-6.7

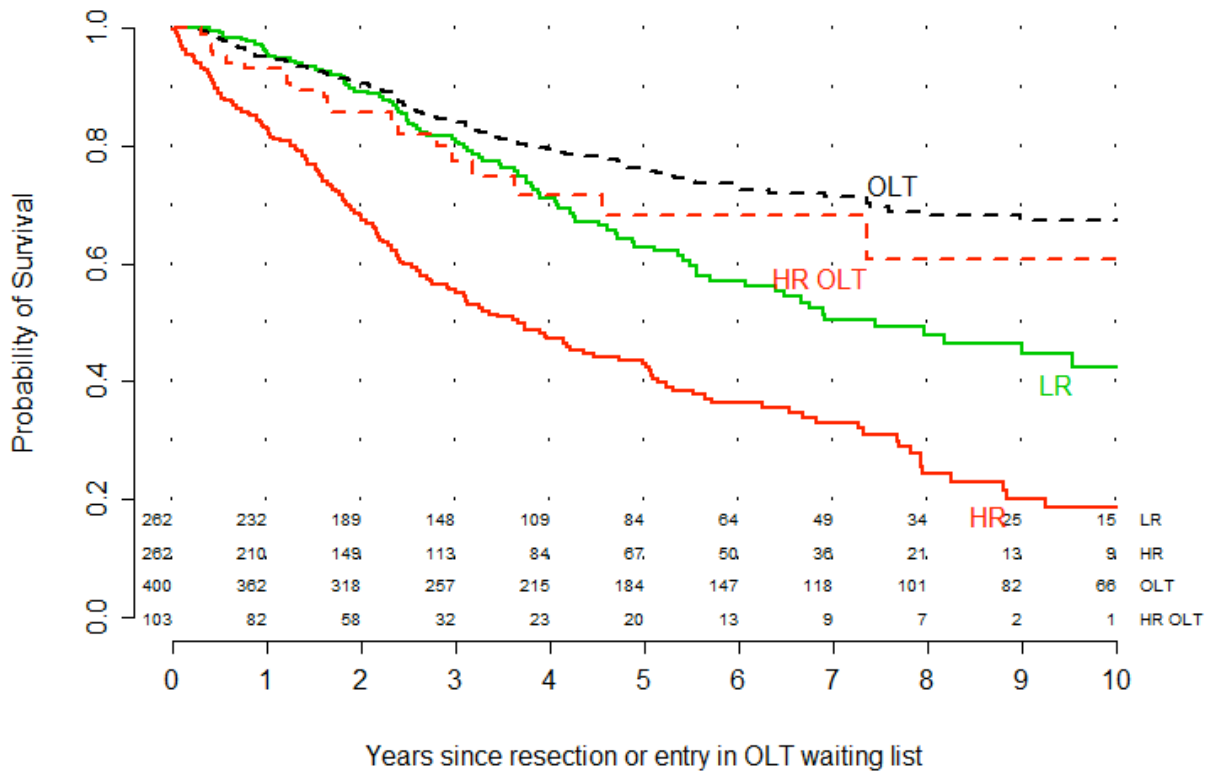
§ not yet reached

**Figure 3.** Sopravvivenza globale e libera da malattia† dei 524 pazienti con HCC sottoposti a resezione epatica.



**Figura 5.** Sopravvivenza globale dei 524 524 pazienti con HCC sottoposti a resezione epatica stratificata per categoria di rischio secondo fattori pre-operatori. Sopravvivenza globale dei 400 pazienti sottoposti a trapianto per HCC e sopravvivenza globale model-based dei pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto di fegato.

	60 months (5 years)	72 months (6 years)	120 months (10 years)
Pre-Low risk resected patients	63%	57%	42%
Pre-High risk resected patients	43%	36%	18%
All transplanted patients	76%	73%	67%
Pre-High risk <b>transplanted</b> patients	68%	68%	61%



†For patients who underwent liver resection, survival was computed from date of resection, while for those who underwent OLT, survival was calculated from data of entry in OLT waiting list.

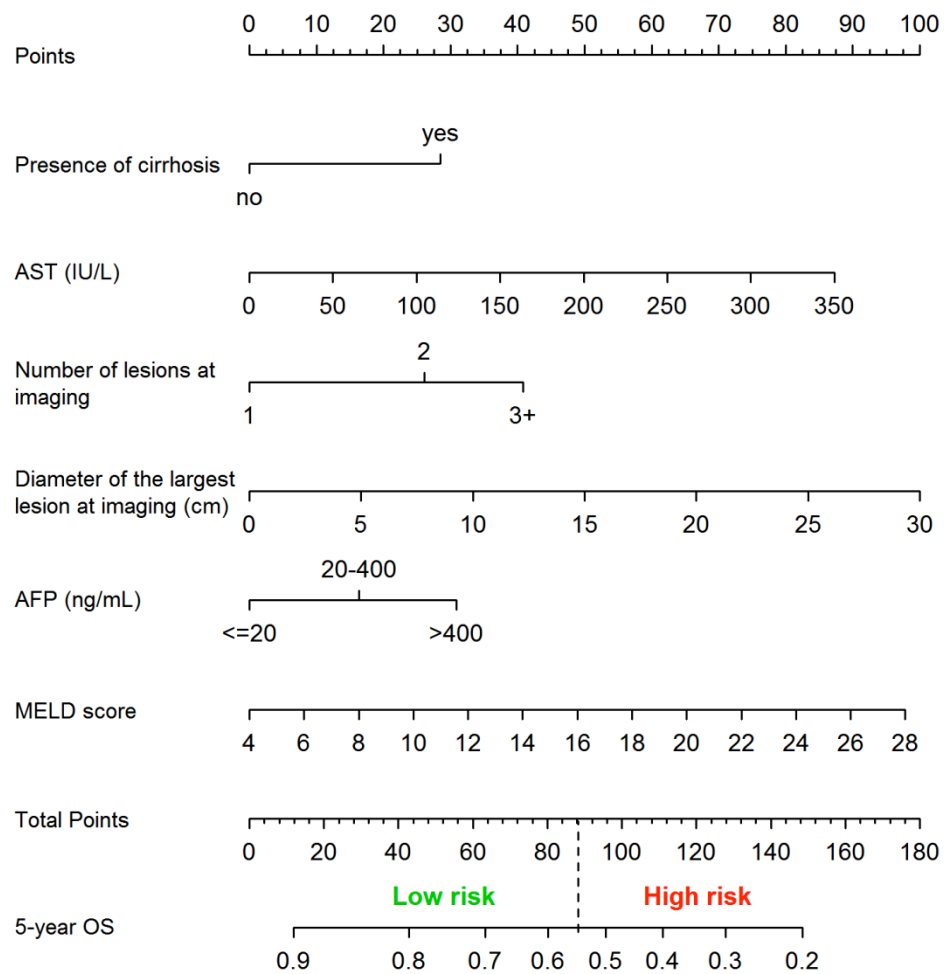


**Figura 4.** La sopravvivenza globale della classi di pazienti riclassificata † secondo i fattori di rischio postoperatorio di 262 pazienti con carcinoma epatico sottoposti a resezione epatica che sono stati inizialmente classificati come a basso rischio in base ai fattori di rischio preoperatori.

	60 months (5 years)	72 months (6 years)	120 months (10 years)
Confirmed as low risk resected patients (Post-Low)	75%	69%	57%
Reclassified as high risk resected patients (Post-High)	48%	42%	24%
Pre-High risk resected patients	43%	36%	18%



**Figura 6.** Nomogramma di sopravvivenza globale per predire la classe di rischio dei pazienti con carcinoma epatico sottoposti a resezione epatica in base ai fattori di rischio preoperatori. Per utilizzare il nomogramma, si prega di individuare il valore di ogni fattore di rischio prognostico e tracciare una linea verticale verso l'alto rispetto all'asse per ottenere il relativo punteggio. Sommare il punteggio per tutti i fattori prognostici e individuare il punteggio totale sull'asse totale dei punti e la sua classe di rischio associata.



**Figura 7.** Nomogramma di sopravvivenza globale del gruppo riclassificato (post-low) in base al rischio postoperatorio fattori di rischio dei pazienti con HCC che sono stati classificati come a basso rischio in base ai fattori di rischio preoperatori (pre-low group). Per utilizzare il nomogramma, si prega di individuare il valore di ogni fattore di rischio prognostico e tracciare una linea verticale verso l'alto rispetto all'asse per ottenere il relativo punteggio. Sommare il punteggio per tutti i fattori prognostici e individuare il punteggio totale sull'asse totale dei punti e la sua classe di rischio associata.

