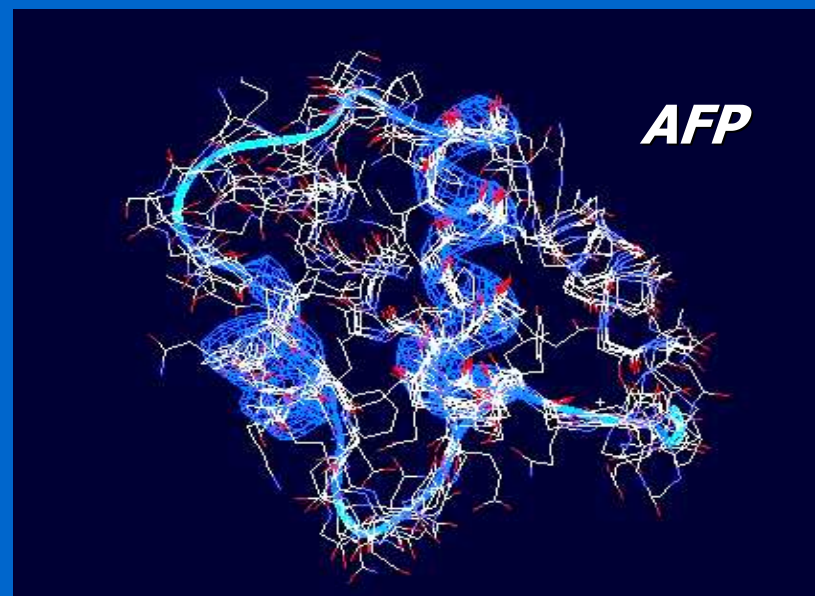




***Alfafetoproteina nell'epatocarcinoma: ruolo diagnostico e prognostico, predittori clinici e biologici. Analisi di 1099 pazienti***

**Prof. FABIO FARINATI**

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**



# Introduzione: l'epatocarcinoma (HCC)

## Epidemiologia

- Quinta neoplasia per frequenza nel mondo
- 500.000 decessi

## Prognosi

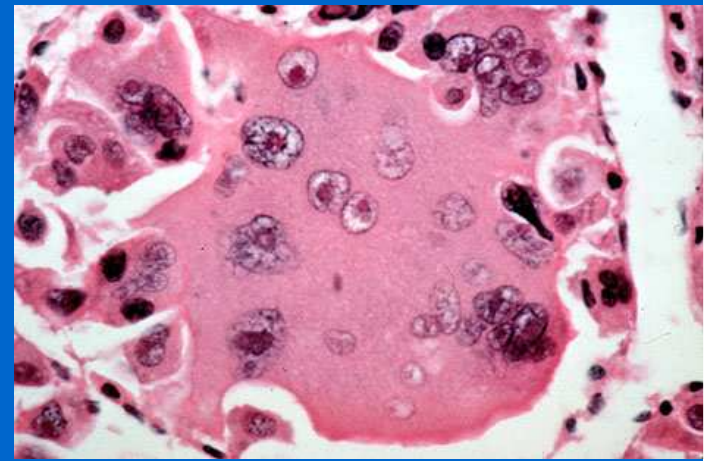
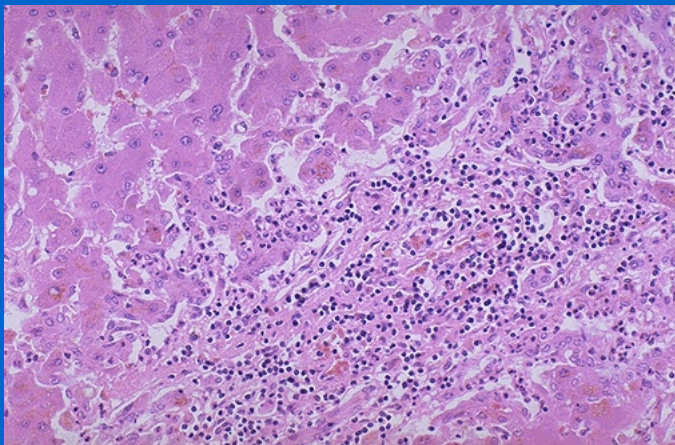
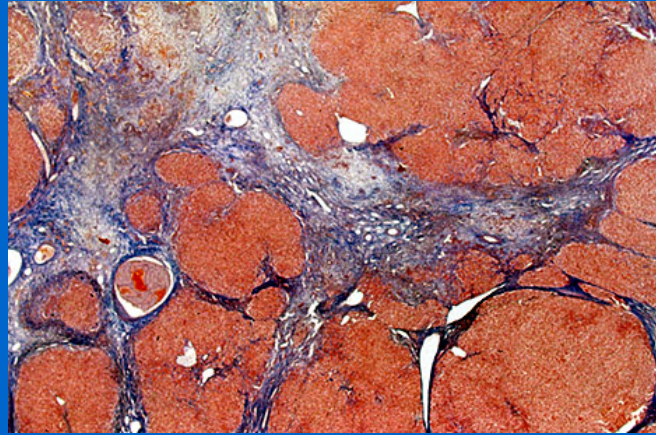
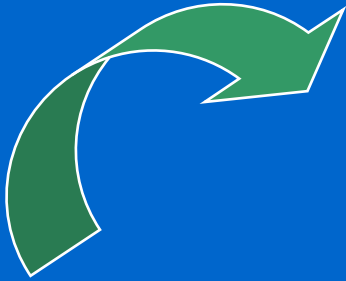
- di difficile previsione
- dipendente dal grado di epatopatia, dallo staging del tumore e da fattori biologici.

## Fattori di rischio

- Cirrosi epatica
- Epatopatie croniche virali
- Abuso alcolico
- Malattie metaboliche (emocromatosi, M. di Wilson)

- 
- 
- 

# Immagine di epatocarcinoma



- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

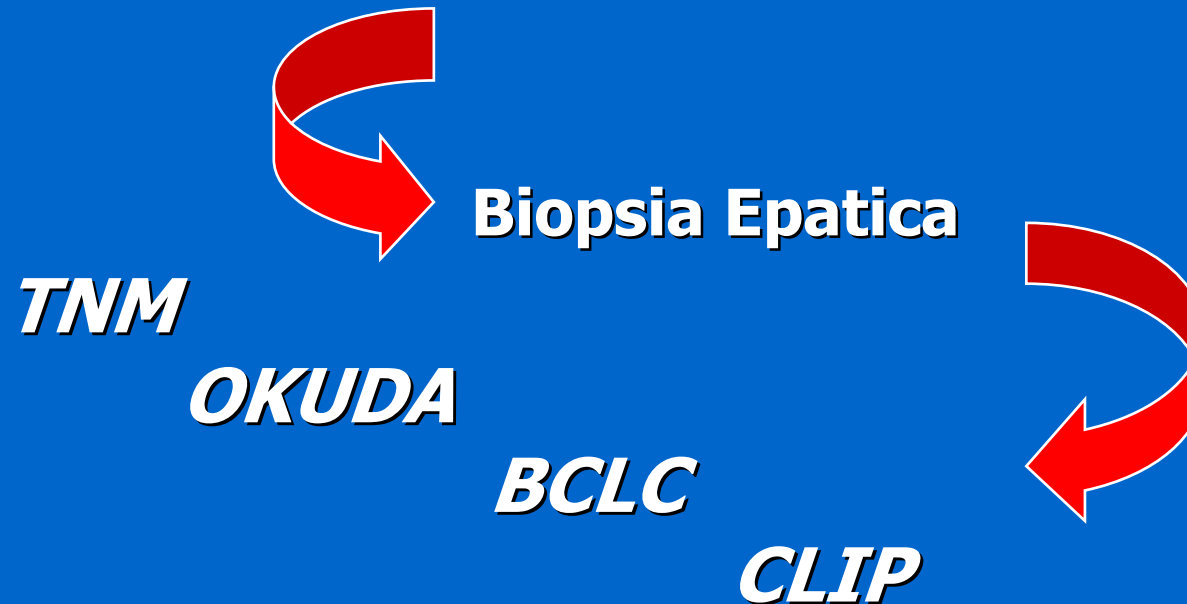
- 
- 
- 

# Epatocarcinoma: diagnosi e stadiazione

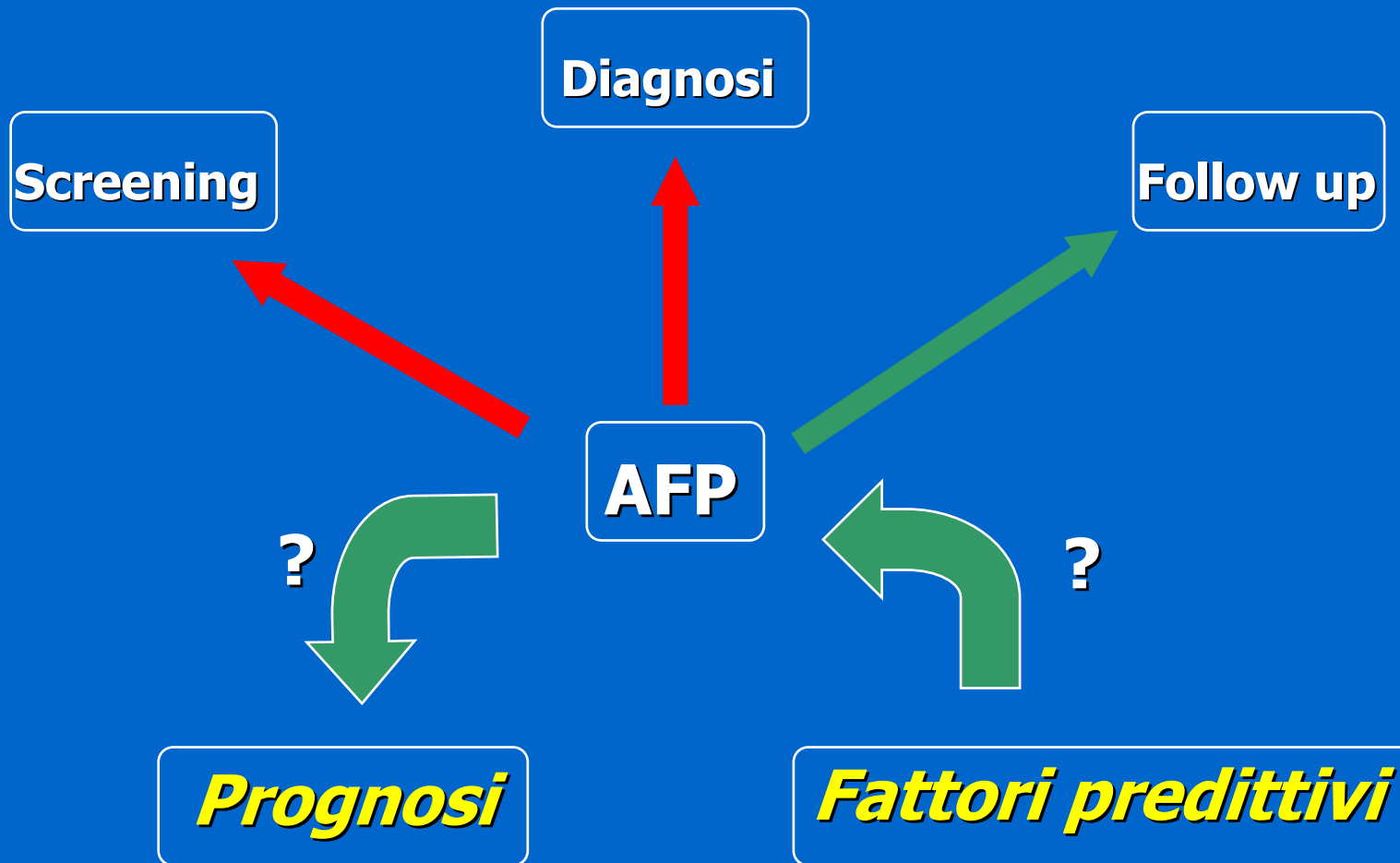
**Ecografia epatica**

**Dosaggio dell'Alfa-fetoproteina (AFP) (AISF 2001)**

**Immagini strumentali**



# Utilità clinica dell'Alfafetoproteina



- 
- 
- 

## Scopi

Rivalutare in una serie di oltre 1000 casi di HCC.....

- Quale sia l'affidabilità *diagnostica e prognostica* dell'AFP
- Quali siano i *fattori predittivi clinici* di elevati livelli di AFP
- Quale sia la relazione tra AFP e *citoproliferazione, apoptosi, molecole di adesione e mutazione di geni oncosoppressori.*

# Materiali e Metodi

## Casistica

1099 pazienti con HCC (829 m, 270 f, età media 65 aa), diagnosi clinica o istologica, studio multicentrico ITALICA (Italian Liver Cancer group)

## Parametri clinici e bioumorali

- sesso
- eziologia dell'epatopatia
- albumina
- AST
- ALT
- piastrine
- Child-Pugh
- stadio della neoplasia (Okuda, TNM)
- istotipo
- dimensione massima
- metastasi a distanza
- trombosi venosa
- sopravvivenza
- dolore addominale
- calo ponderale
- trattamenti eseguiti

# Materiali e Metodi

## Parametri biologici-immunofenotipici

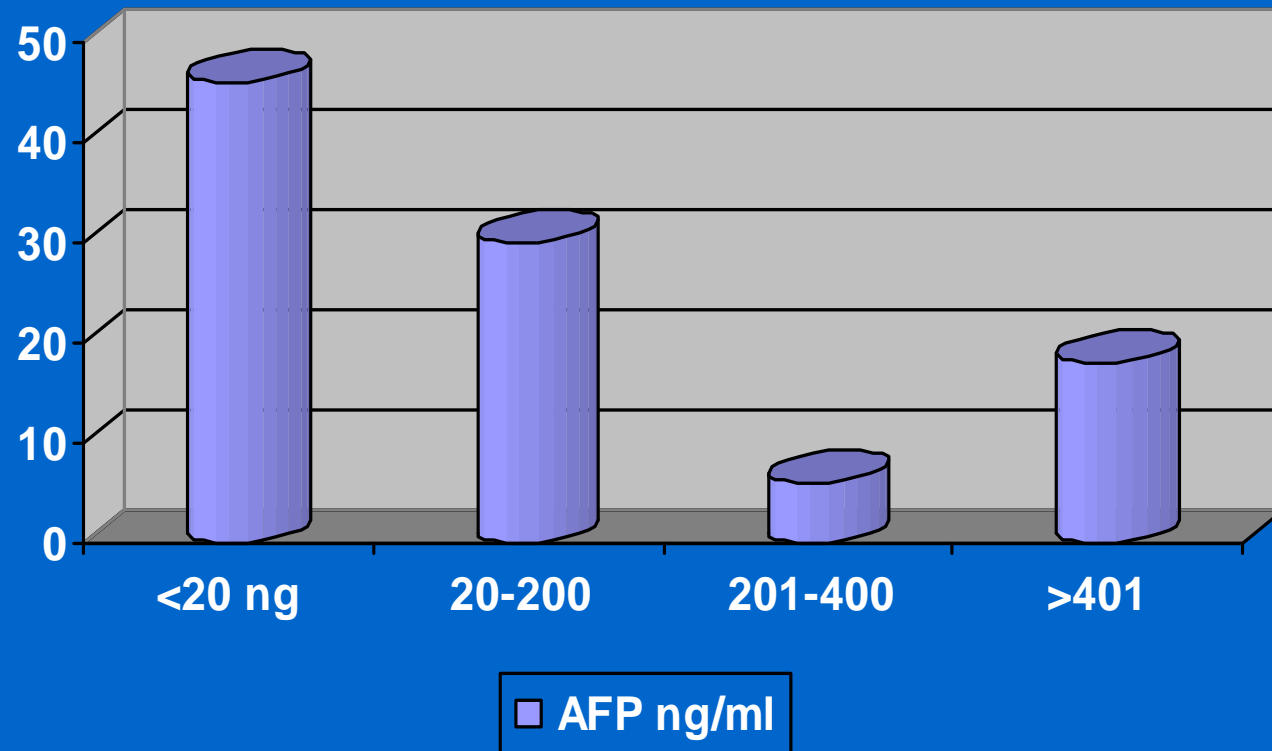
- **Grading** (Edmonson)
- **p53** (gene oncosoppressore - riparazione del DNA – citoprolif.)  
[anti-p53 Mo-Ab DO-1, IgG 2°; Immunotech S.A.,France]
- **BCL-2** (cascata apoptotica)  
[bcl2clone 124; Dako; Denmark]
- **KI 67** (citoproliferazione)  
[Ki67 Mo-Ab clone MIB, IgG1 mouse Immunotech S.A.,France]
- **CD 44** (molecola di adesione, regola architettura tissutale)  
[CD44 std; Bender Medysistem]

## 90 Pazienti centro di Padova

Statistica: t-student, chi-quadro, regressione lineare,  
Spearman Rank, Kaplan-Meier, analisi discriminante,  
(risultati validati in serie interne)

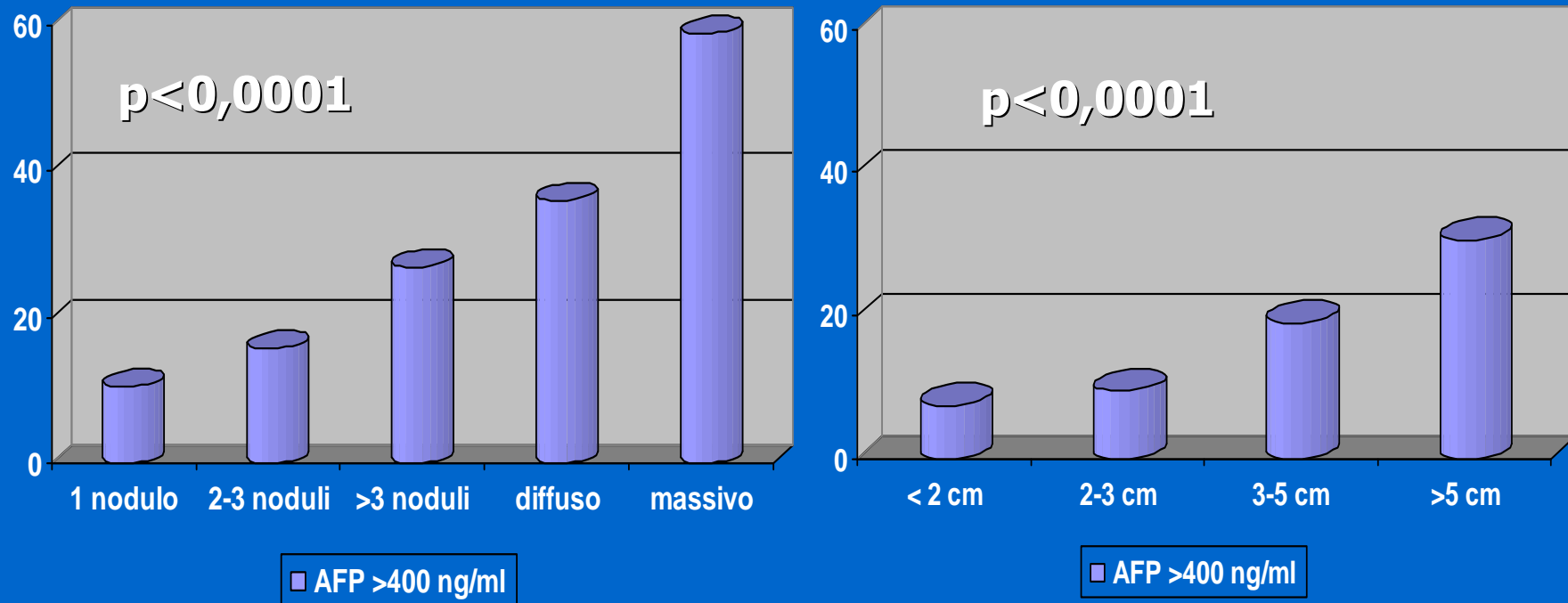


# Risultati



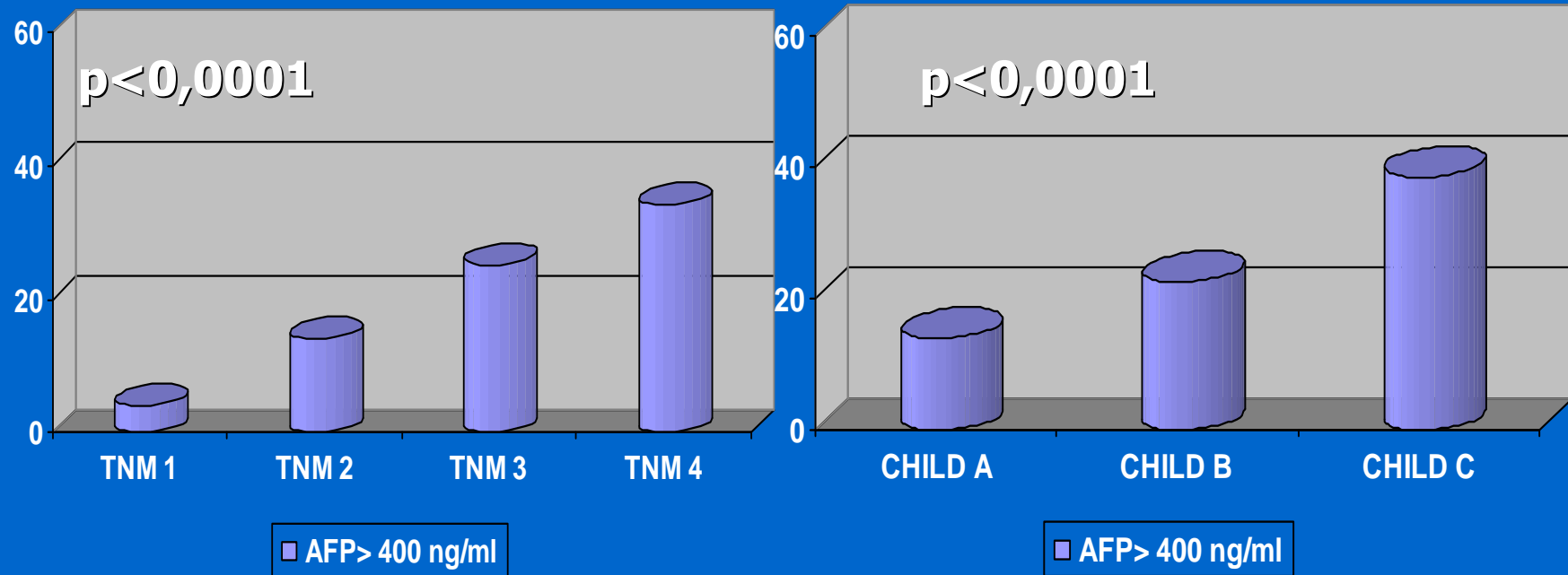
Distribuzione dei 1099 pazienti per classi di AFP

# Risultati



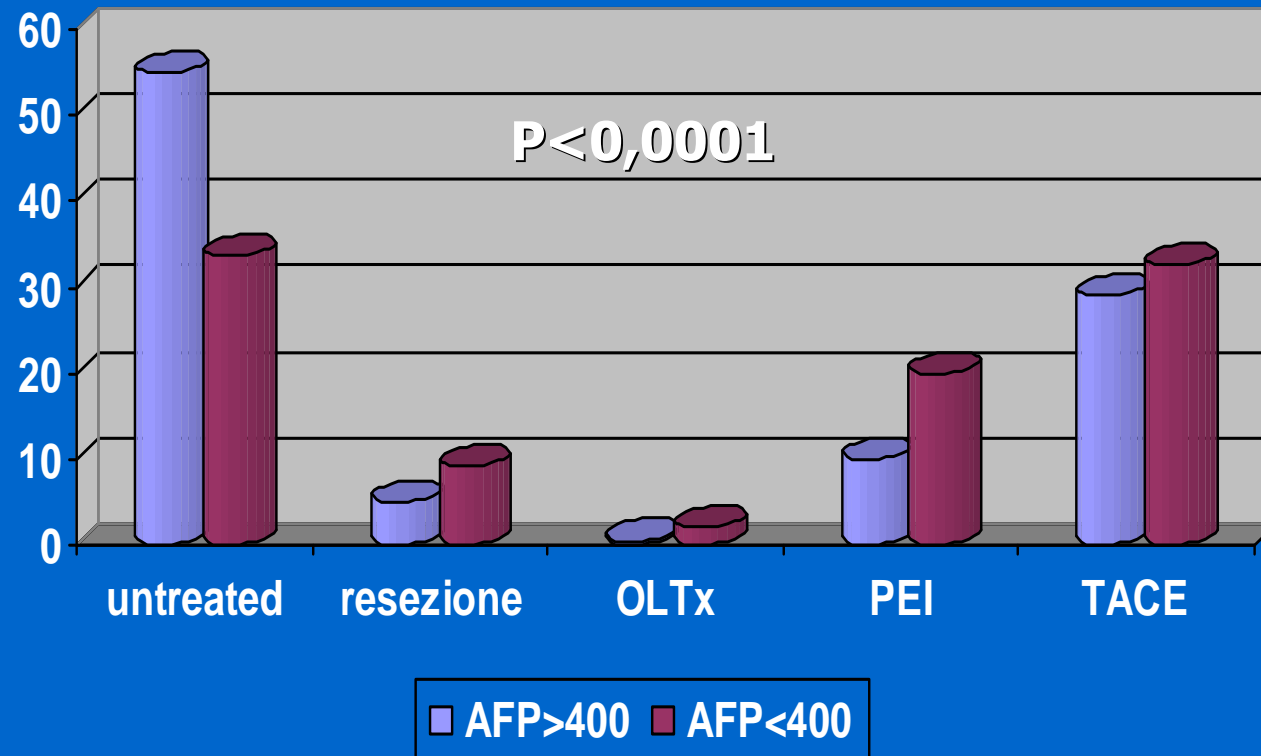
Distribuzione dei 1099 pazienti per classe di Child-Pugh e dimensioni del nodulo principale (risultati validati in serie interne)

# Risultati



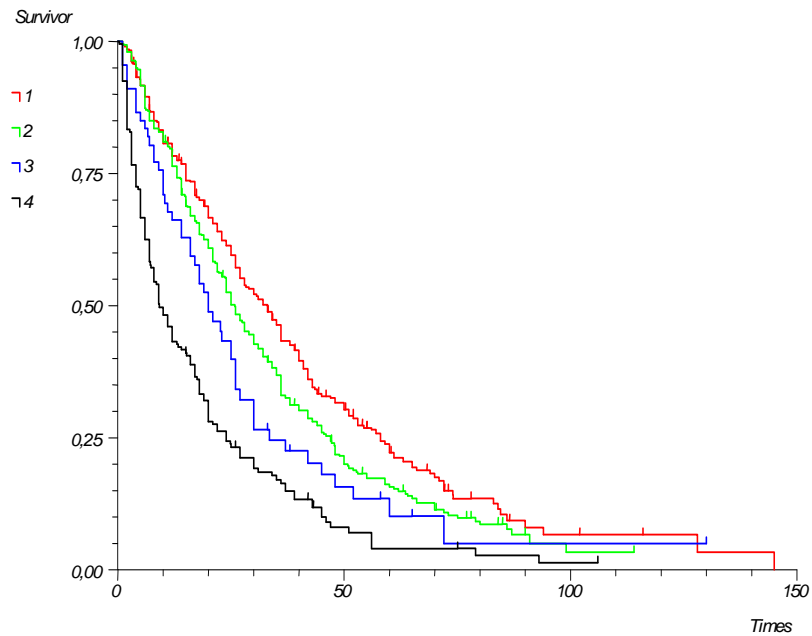
Distribuzione dei 1099 pazienti per classe di TNM e numero di noduli  
(risultati validati in serie interne)

# Risultati



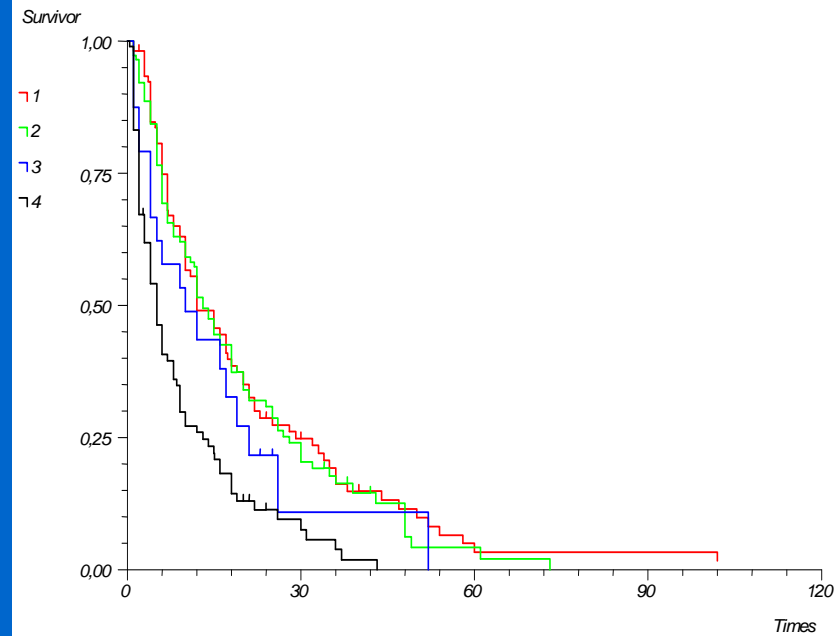
Indicazione al trattamento in base ai livelli di AFP

# Risultati



Pazienti sottoposti a trattamento  $p < (0,0001)$

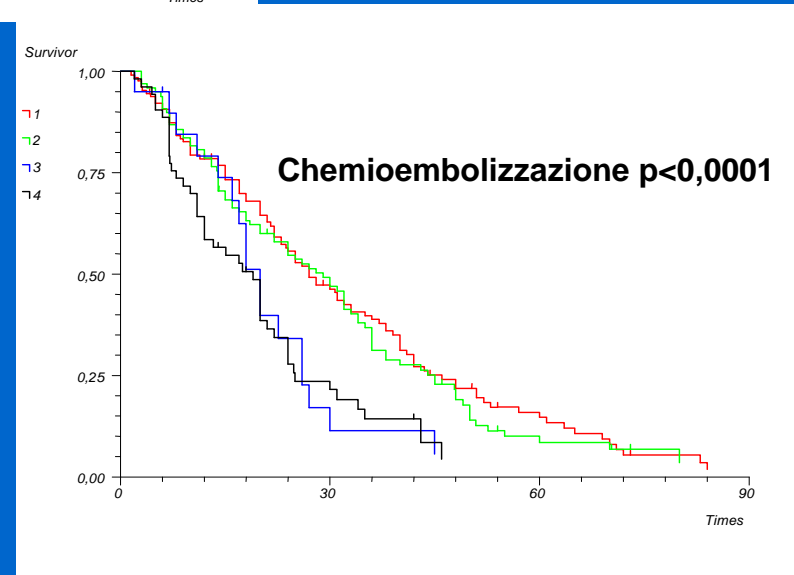
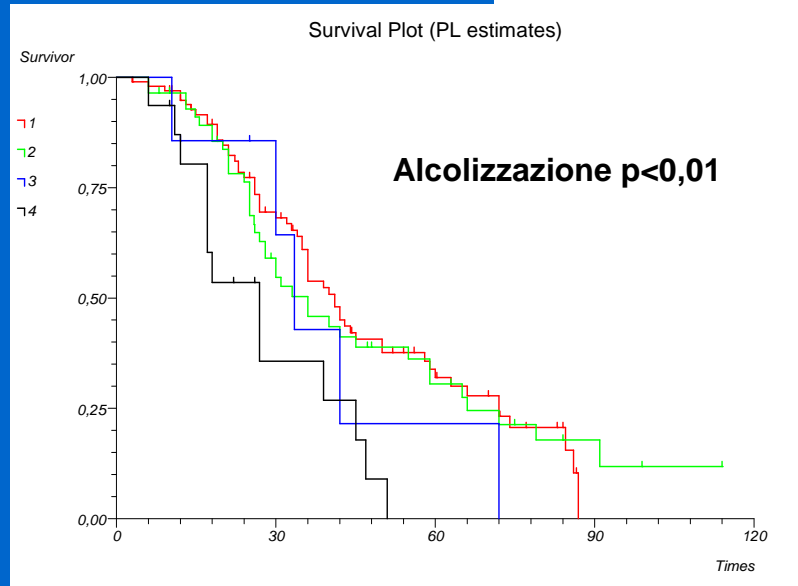
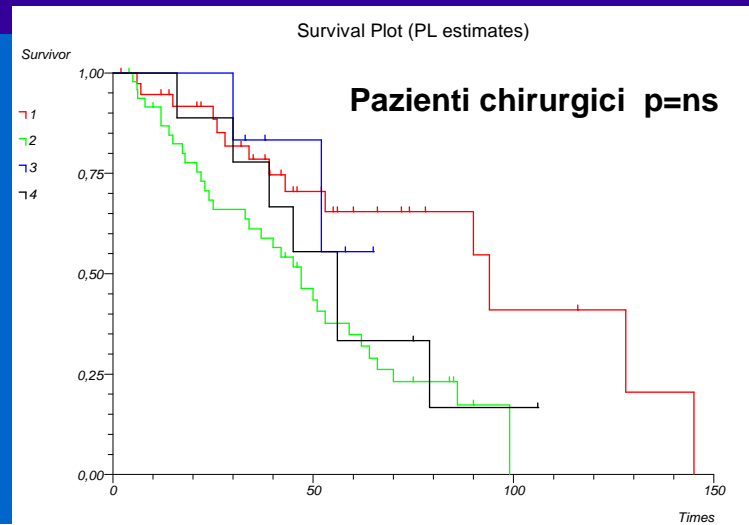
AFP	MEDIANA
<b>0-20 ng/ml</b>	<b>33 mesi</b>
<b>21-200 ng/ml</b>	<b>26 mesi</b>
<b>201-400 ng/ml</b>	<b>20 mesi</b>
<b>&gt; 400 ng/ml</b>	<b>9,2 mesi</b>



Pazienti non trattati ( $p < 0,0001$ )

AFP	MEDIANA
<b>0-20 ng/ml</b>	<b>12 mesi</b>
<b>21-200 ng/ml</b>	<b>13 mesi</b>
<b>201-400 ng/ml</b>	<b>10 mesi</b>
<b>&gt; 400 ng/ml</b>	<b>5 mesi</b>

# Risultati



# Risultati

## Parametri clinici e biumorali

- sesso femminile  $p=0,004$
- dimensione  $p<0,0001$
- Okuda  $p<0,0001$
- TNM  $p<0,0001$
- Child-Pugh  $p<0,0001$
- No noduli TAC  $p<0,0001$
- trombosi  $p<0,0001$
- metastasi  $p<0,0001$
- calo ponderale  $p<0,0056$
- dolore addominale  $p<0,0025$
- indicazione a trattamento  $p<0,01$

## Parametri biologici

- Grading  $p<0,0001$
- BCL-2  $p = 0,05$

## Non significativi

- eziologia
- transaminasi
- istotipo
- CD 44
- MIB 1
- p53

- 
- 
- 

## Risultati: Analisi discriminante

<i>Step</i>	<i>Variabili</i>
<b>1</b>	<b>Dimensione del tumore (p&lt;0,0001)</b>
<b>2</b>	<b>Sesso femminile (p&lt;0,0001)</b>
<b>3</b>	<b>Child Pugh (p&lt;0,0001)</b>
<b>4</b>	<b>Stage TNM (p&lt;0,0001)</b>

**Percentuale di casi classificati correttamente: 46,9%**

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-



- 
- 
- 

## Conclusioni

- **Scarsa validità diagnostica (>200 ng/ml nel 24% dei pazienti)**
- **Importante indice prognostico (non nei pazienti trattati chirurgicamente)**
- **Definisce un profilo particolare di paziente caratterizzato da**
  - **maggiori dimensioni della neoplasia (TNM, diametro massimo, Okuda)**
  - **maggior frequenza di metastasi extraepatiche e trombosi venosa**
  - **associazione con calo ponderale e dolore addominale, peggiore funzionalità epatica e inferiore indicazione a trattamento**
- **La correlazione tra AFP, grading ed ipoespressione del gene BCL-2 suggerisce un possibile ruolo nell'apoptosi ed una associazione con forme meno differenziate**
- **I fattori selezionati come predittori indipendenti all'analisi discriminante sono dimensione, sesso femminile, Child e TNM**