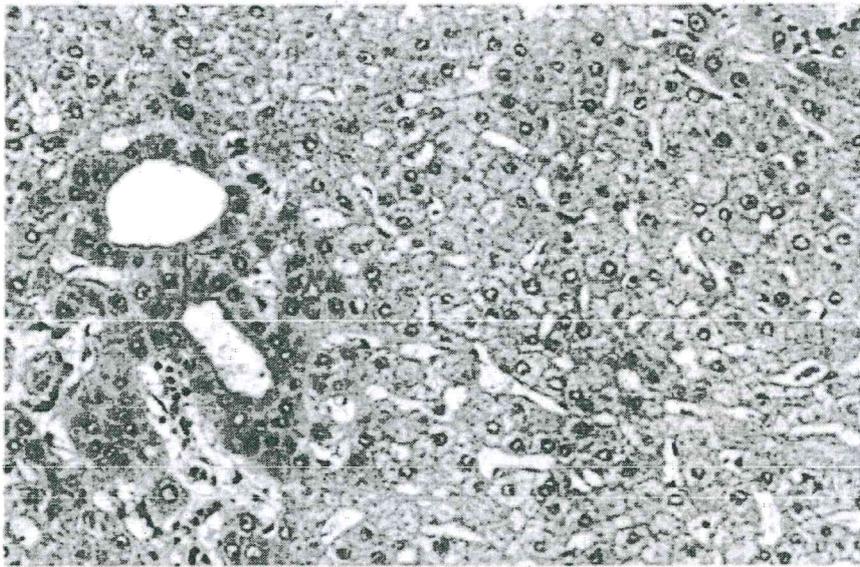


PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA EPATOCARCINOMA (HCC)



PROTOCOLLO AZIENDALE

Elenco emissioni/approvazioni

Emissione	Elaborazione	Verifica	Approvazione
Maggio 2012	Dr. Giovanni Vallone	Dr. Franco Cesareo Dr. PL. Frugiuele Dr. Casimiro Giannuzzi Dr. Cristina Giraldi Dr. GP. Guido Dr. Pietro Leo Prof. Bruno Nardo Dr. Alfonso Noto Dr. Salvatore Palazzo Dr. Francesco Romeo Dr. Franco Russo Verifica metodologica: Dr. M. Loizzo Responsabile S.S. Qualità ed Accreditamento	Ufficio di Direzione A.O.
Revisione prevista :			

INDICE

Componenti del gruppo di lavoro .

1. Introduzione .
2. Gestione integrata tra MMG e specialista epatologo dei pazienti con cirrosi epatica .
3. Sorveglianza dei pazienti a rischio per Epatocarcinoma (HCC) .
4. Diagnosi di HCC .
5. Stadiazione .
6. Trattamento delle lesioni focali.
7. Follow-up e monitoraggio post-trattamento.

COMPONENTI DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE E MULTIPROFESSIONALE CHE HANNO CONTRIBUITO ALLA DEFINIZIONE DEL PDTA

Coordinatori:

Dr. Alfonso Noto (Direttore U.O. Medicina Interna Valentini)

Azienda Ospedaliera di Cosenza .

Componenti :

Anatomia patologica: Dr. Francesco Romeo, Dr. Roberto De Stefano

Chirurgia Epato-bilio-pancreatica e dei Trapianti "F. Migliori", Dr. Vincenzo Pellegrino, Dr. Sebastiano Vaccarisi

Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva: Dr. Pietro Leo, Dr. Mario Verta

Malattie Infettive: Dr. Franco Cesario, Dr. Martino Giuseppe

Medicina interna "M. Valentini": Dr. Alfonso Noto, Dr. Giovanni Vallone

Medicina e Reumatologia: Dr. PierLuigi Frugiuele

Microbiologia e Virologia: Dr.ssa Cristina Giraldi, Dr.ssa Francesca Greco .

Oncologia medica: Dr. Salvatore Palazzo

Radiologia: Dr. Casimiro Giannuzzi, Dr. Alfredo Zanolini

Radiologia interventistica: Dr. Gianpiero Guido

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia del tumore del fegato

Il cancro è in aumento in tutto il mondo. Ogni anno si verificano 10.9 milioni di nuovi casi di cancro e 6.7 milioni di decessi collegati al cancro. I tumori più comunemente diagnosticati sono cancro dei polmoni, seno e colo rettale, mentre le più comuni cause di decesso collegato al cancro sono polmone, stomaco e fegato. Il cancro al fegato è il sesto cancro più comune (749000 nuovi casi), la terza causa di decesso collegato al cancro (692000 casi), e rappresenta il 7% di tutti i cancri. HCC rappresenta più del 90% dei cancri epatici primari ed è un importante problema sanitario globale. L'incidenza di HCC aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età in tutte le popolazioni, raggiungendo un picco a 70 anni. L'incidenza di HCC è in aumento in tutto il mondo. Complessivamente, le percentuali di incidenza e mortalità erano 65000 e 60240 casi in Europa e 21000 e 18400 casi negli Stati Uniti nel 2008, rispettivamente. Si stima che per il 2020 il numero di casi sarà rispettivamente 78000 e 27000. (EASL).

Dati italiani = **Incidenza e mortalità del tumore primitivo del fegato (ICD-10 = C22) in Italia.**

Fonte: *Registro AIRTUM: I tumori in Italia, rapporti 2009 e 2011* .

I dati riportati si basano su codifiche derivanti dalla pratica clinica e sono soggette, quindi, ad una certa quota di errore per errata classificazione di tumori metastatici. Il registro AIRTUM copre al Nord il 50%, al centro il 25% ed al Sud-isole il 18% della popolazione italiana. Secondo tali codifiche, le tipologie di tumore primitivo del fegato più frequenti sono (ultimo periodo di riferimento disponibile: 1998-2002):

- 79% HCC
- 6% colangiocarcinoma
- 5% carcinoma
- 4% adenocarcinoma
- 2% tumore maligno

La diagnosi viene posta su base istologica nel 31% dei casi.

Incidenza del tumore primitivo del fegato (aggiornato 2009):

- 7° tumore più frequente nei maschi (4% di tutti i tumori)
- 13° tumore più frequente nelle femmine (2.3% di tutti i tumori)

Prevalenza:

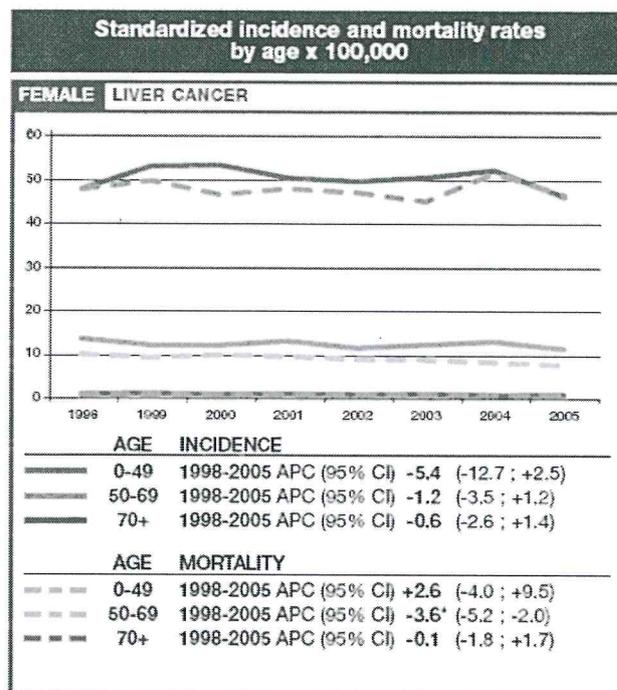
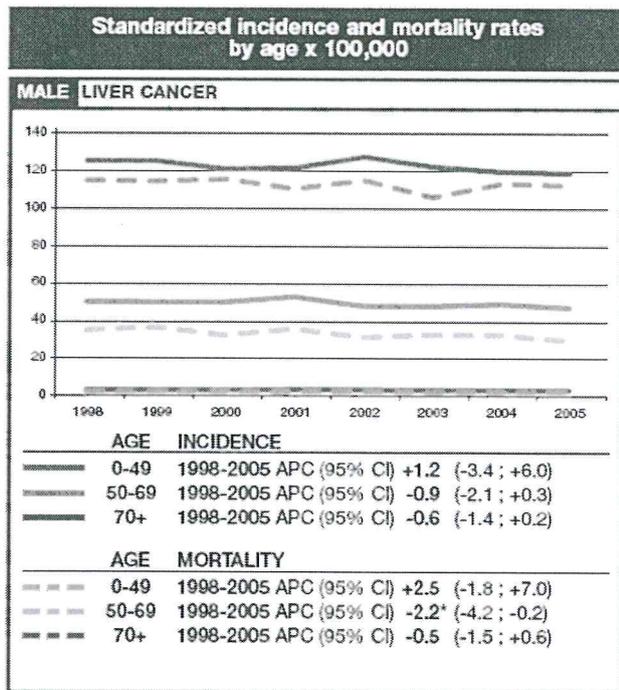
- 53/100000 abitanti nei maschi
 - 22/100000 abitanti nelle femmine
- rapporto fra maschi e femmine: 2:1

Rischio di diagnosi di HCC nel corso della vita (fino a 74 anni):

- 17‰ nei maschi (1 su 59 uomini)
- 5‰ nelle femmine (1 su 199 donne)

Mortalità del tumore primitivo del fegato (aggiornato 2009):

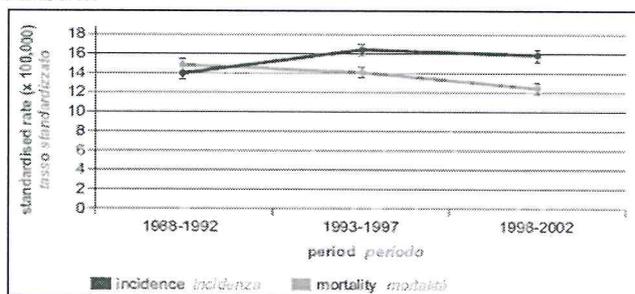
- 5a causa mortis per i maschi, 3a causa nella fascia d'età 50-69
- 7a causa mortis per le femmine (4.5% delle cause neoplastiche).



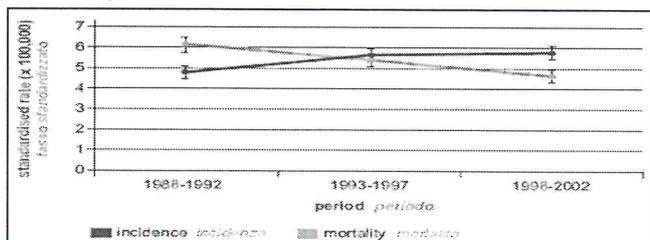
Secondo una recente stima basata su diversi fattori, tra cui il rapporto WHO, nel 2009 in Italia il tasso di mortalità aggiustata per età riferibile ad HCC è stato 4/100 000 nel maschio e 1/100 000 nella donna, con una riduzione rispetto al 2000 del 34% e del 41%, rispettivamente (Bosetti C, Bianchi C, Negri E, et al. Estimates of the incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in Italy in 2002 and projections for the years 2007 and 2012. Tumori 2009;95:23-7).

Rapporto incidenza/mortalità:

Maschi:

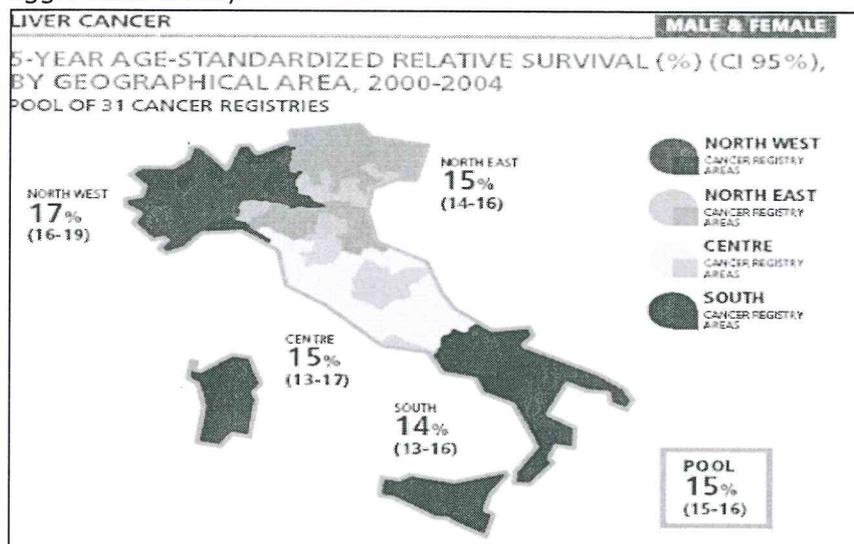


Femmine:



Dai 2 grafici si evince che il rapporto incidenza/mortalità annua non si discosta molto dall'unità (circa 1.3), indicando l'elevata letalità a breve termine del tumore. In Italia, la sopravvivenza relativa ed aggiustata a 5 anni dalla diagnosi del paziente con tumore primitivo del fegato è pari al

15%. Tale valore non varia nelle diverse aree del Paese (vedi grafici sottostanti) (*Registro AIRTUM, aggiornato 2011*).



1.2 Percorso e destinatari

Strutturare un percorso aziendale per la diagnosi, il trattamento e il follow-up delle lesioni focali epatiche primitive in pazienti con cirrosi epatica o epatopatie croniche al fine di standardizzare i comportamenti e gli approcci terapeutici secondo le migliori evidenze scientifiche. L'applicazione del percorso si deve basare sulla integrazione multidisciplinare mediante una discussione sistematica dei casi e sulla qualità delle prestazioni erogate nei diversi contesti.

Il principale obiettivo del percorso

interaziendale TRAMITE LA *GESTIONE INTEGRATA TRA MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG) E SPECIALISTA EPATOLOGO DEI PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA* è aumentare il numero delle diagnosi precoci di HCC così da incrementare le possibilità di applicazione di trattamenti radicali. E' infatti dimostrato che l'aumento di sopravvivenza dei pazienti con HCC dipende essenzialmente dalla precocità della diagnosi più che dalla offerta terapeutica (J.M. Llovet, J. Bruix / Journal of Hepatology 48 (2008) S20–S37). La diagnosi precoce di HCC si basa sulla sorveglianza, mediante esecuzione periodica di ecografia epatica dei soggetti affetti da cirrosi di qualsiasi natura oltre che dei pazienti non cirrotici ma con rischio elevato di sviluppare HCC.

1.3 Ricerca della letteratura e livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni

Una attenta revisione della letteratura è stata fatta su PUBMED e sulle principali banche dati di Linee Guida e Società Scientifiche. Per la stesura di questo lavoro si è giunti alla conclusione di prendere come riferimenti principali:

- 1) Jordi Bruix, Morris Sherman. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) **Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update-** HEPATOLOGY, Vol. 53, No 3, 2011
- 2) EASL–EORTC (European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma- Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 908–943 .

Tabella 2: Livelli di Evidenza secondo il disegno dello studio

Grado	Definizione
I	Trial randomizzato e controllato
II-1	Trial controllato senza randomizzazione
II-2	Studio di coorte o caso-controllo
II-3	Più serie temporali, esperimento non controllato
III	Opinioni di esperti, studi di epidemiologia descrittiva

Livelli di evidenza secondo linee guida EASL AIORT

Table 1A. Levels of evidence according to study design and end-points
National Cancer Institute: PDQ Levels of Evidence for Adult and Pediatric
Cancer Treatment Studies. Bethesda [2][§].

Strength of evidence according to study design:

Level 1: Randomized controlled clinical trials or meta-analyses of randomized studies*

- (i) Double-blinded
- (ii) Non-blinded treatment delivery

Level 2: Non-randomized controlled clinical trials**

Level 3: Case series***

- (i) Population-based, consecutive series
- (ii) Consecutive cases (not population-based)
- (iii) Non-consecutive cases

Strength of evidence according to end-points:

A. Total mortality (or overall survival from a defined time)

B. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time)

C. Carefully assessed quality of life

D. Indirect surrogates*

- (i) Event-free survival
- (ii) Disease-free survival
- (iii) Progression-free survival
- (iv) Tumor response rate

[§]National Cancer Institute: PDQ[®] Levels of Evidence for Adult and Paediatric Cancer Treatment Studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 26/August/2010. Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional>. Accessed <March 1st, 2011>.

*The randomized, double-blinded controlled clinical trial (1i) is the gold standard of study design. Meta-analyses of randomized studies are placed in the same category of strength of evidence as are randomized studies.

**This category includes trials in which treatment allocation was made by birth date, chart number (so-called quasi randomized studies) or subset analyses of randomized studies (or randomized phase II studies).

***All other prospective (cohort studies) or retrospective studies (case-control studies, case series).

*These end-points may be subjected to investigator interpretation. More importantly, they may, but do not automatically, translate into direct patient benefit such as survival or quality of life. Nevertheless, it is rational in many circumstances to use a treatment that improves these surrogate end-points while awaiting a more definitive end-point to support its use.

1.4 Monitoraggio dell'applicazione PDTA (audit clinico)

La valutazione dell'applicazione e dell'efficacia del presente percorso prevede la costruzione di uno strumento informatico ad hoc per la gestione dei dati dell'iter diagnostico-terapeutico e la pianificazione di un'attività di audit strutturato. L'audit clinico si svolgerà in più fasi prospettiche, dopo l'implementazione del presente protocollo, per valutare i comportamenti clinico/assistenziali individuando i miglioramenti e/o le criticità.

3. SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO PER HCC

In generale un programma di sorveglianza viene ritenuto efficace quando è in grado di aumentare la sopravvivenza di almeno 3 mesi. Nel caso specifico dell'HCC la valutazione degli studi effettuati ha portato a

ritenere che l'efficacia del programma di sorveglianza sia possibile nei gruppi di pazienti cirrotici con una incidenza annuale di epatocarcinoma intorno al 3 – 4% e per quanto concerne l'infezione da HBV anche in alcuni sottogruppi di popolazione pur in assenza di cirrosi. Pertanto i programmi di sorveglianza per l'HCC sono ormai entrati nella pratica clinica corrente, fortemente consigliati dalla American Association for Study of Liver Disease (AASLD) e dall' European Association for Study of the Liver (EASL). Il vantaggio principale atteso è quello di arrivare ad una diagnosi precoce che permetterà il trattamento radicale di un maggior numero di pazienti con conseguente miglioramento della sopravvivenza dei pazienti.

3.1 Gruppi per i quali è indicata la sorveglianza per hcc

• Pazienti portatori cronici di HBV:

- Pazienti con cirrosi
- Pazienti senza cirrosi, ma con le seguenti condizioni:
 - età > 40 anni con livelli di HBV-DNA > 2000 UI/ml e/o persistente o intermittente alterazione ALT
 - maschi asiatici > 40 anni
 - femmine asiatiche > 50 anni
 - familiarità per HCC (in tal caso lo screening deve iniziare prima dei 40 anni)
 - africani > 20 anni

Note: studi di popolazione condotti in pazienti asiatici ed africani hanno dimostrato che la presenza di livelli

di HBVDNA $\geq 4-6$ log costituisce un fattore di rischio elevato per HCC indipendentemente dalla presenza di

cirrosi o di attività infiammatoria epatica. Tali evidenze non sono trasferibili nei pazienti di razza caucasica,

per i quali mancano evidenze al riguardo.

• Pazienti con cirrosi epatica ad eziologia diversa da HBV:

- HCV
- Alcool
- Emocromatosi genetica
- Cirrosi biliare primitiva STADIO 4
- deficit alfa1antitripsina*
- steato-epatite non alcolica*

□ epatite autoimmune*

* disponibili dati limitati sull'efficacia dei programmi di sorveglianza.

Devono essere sottoposti a sorveglianza anche i pazienti inseriti in lista per il trapianto di fegato: il riscontro di noduli neoplastici di piccole dimensioni può permetterne il trattamento loco-regionale; inoltre i criteri di attribuzione del punteggio per la formazione della lista dipendono anche dalla presenza o meno di HCC . La sorveglianza va effettuata anche nei pazienti con fibrosi severa trattati con successo con terapia antivirale per HBV ed HCV. Il processo di carcinogenesi, attivato da episodi precedenti di necrosi e rigenerazione, non viene annullato dalla terapia.

3.2 Test per la sorveglianza

- La sorveglianza dovrebbe essere eseguita da personale specializzato in tutte le popolazioni ad alto rischio usando l' ecografia addominale (evidenza 2D; raccomandazione 1B easl livello di evidenza III AASLD)

3.3 Intervallo di sorveglianza

- ogni 6 mesi (evidenza 2D; raccomandazione 1B EASL , livello II AASLD)
- Eccezioni: un intervallo di follow-up più breve (ogni 3-4 mesi) è raccomandato nei seguenti casi: 1) Quando è stato rilevato un nodulo inferiore ad 1 cm, 2) Nella strategia di follow-up dopo la resezione o le terapie loco-regionali (evidenza 3D; raccomandazione 2B) EASLD

3.4 Percorso in caso di riscontro di lesione

In caso di riscontro di lesione focale epatica sospetta per HCC il MMG o direttamente il medico ospedaliero che riscontra la lesione, invia il paziente a visita specialistica. Lo specialista ("case manager") prende in carico il paziente per l'effettuazione delle indagini indicate per la diagnosi e la stadiazione dell'HCC. La visita è a prenotazione diretta presso l'U.O.C. di Medicina Valentini e il paziente verrà preso in gestione in regime di Day Service e DH presso le UU.OO. che fanno parte del percorsi per accelerare i tempi.

ambulatorio per la diagnosi e cura dei tumori primitivi e metastatici del fegato sito presso l' U.O. di Medicina Interna " Valentini " sito al IV piano . tel 0984/681332-331

4. DIAGNOSI DI HCC

- La diagnosi di HCC su cirrosi è basata su metodiche di imaging e sull' esame istologico (evidenza 2D; raccomandazione I EASL, livello di raccomandazione II AASLD).
- Le metodiche di imaging sono : TC multistrato a 4 fasi e risonanza magnetica dinamica con contrasto e gli aspetti tipici dell' HCC sono ***ipervascolarizzazione nella fase arteriosa con washout nella fase portale , venosa o tardiva***
- Per noduli superiori ad 1 cm, è richiesta una tecnica d'imaging (evidenza 2D; raccomandazione 2B EASL,). Se entrambe le tecniche sono negative si esegue la biopsia (livello II racc. AASLD). Il ruolo dell' ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) ed

dell'angiografia è controverso. La PET non è accurata nella diagnosi precoce. RM e TAC devono essere eseguite da radiologi molto esperti .

- La diagnosi patologica di HCC è basata sulle raccomandazioni dell'International Consensus Panel. L'immunocolorazione per GPC3, HSP70 e glutammina sintetasi e/o profili di espressione genica (GPC3, LYVE1 e survivina) è raccomandata per differenziare noduli displastici di alto grado da HCC precoce (evidenza 2D; raccomandazione 2B) Una colorazione addizionale può essere presa in considerazione per rilevare le caratteristiche della cellula progenitrice (K19 and EpCAM) o accertare la neovascolarizzazione (CD34) (**raccomandazioni di livello III AASLD**). Gli esami istologici devono esser eseguiti da un anatomopatologo esperto.
- Noduli riscontrati in sorveglianza con ecografia che sono più piccoli di 1 cm dovrebbero essere seguiti con ecografia ad intervalli di 3-6 mesi (livello III AASLD). Se non c'è stata crescita in un periodo fino a 2 anni si può tornare alla routine di sorveglianza (livello IIIAASLD). Ogni 4 mesi per il primo anno e in assenza di crescita , controlli regolari ogni 6 mesi (evidenza 3D; raccomandazione 2B EASL).

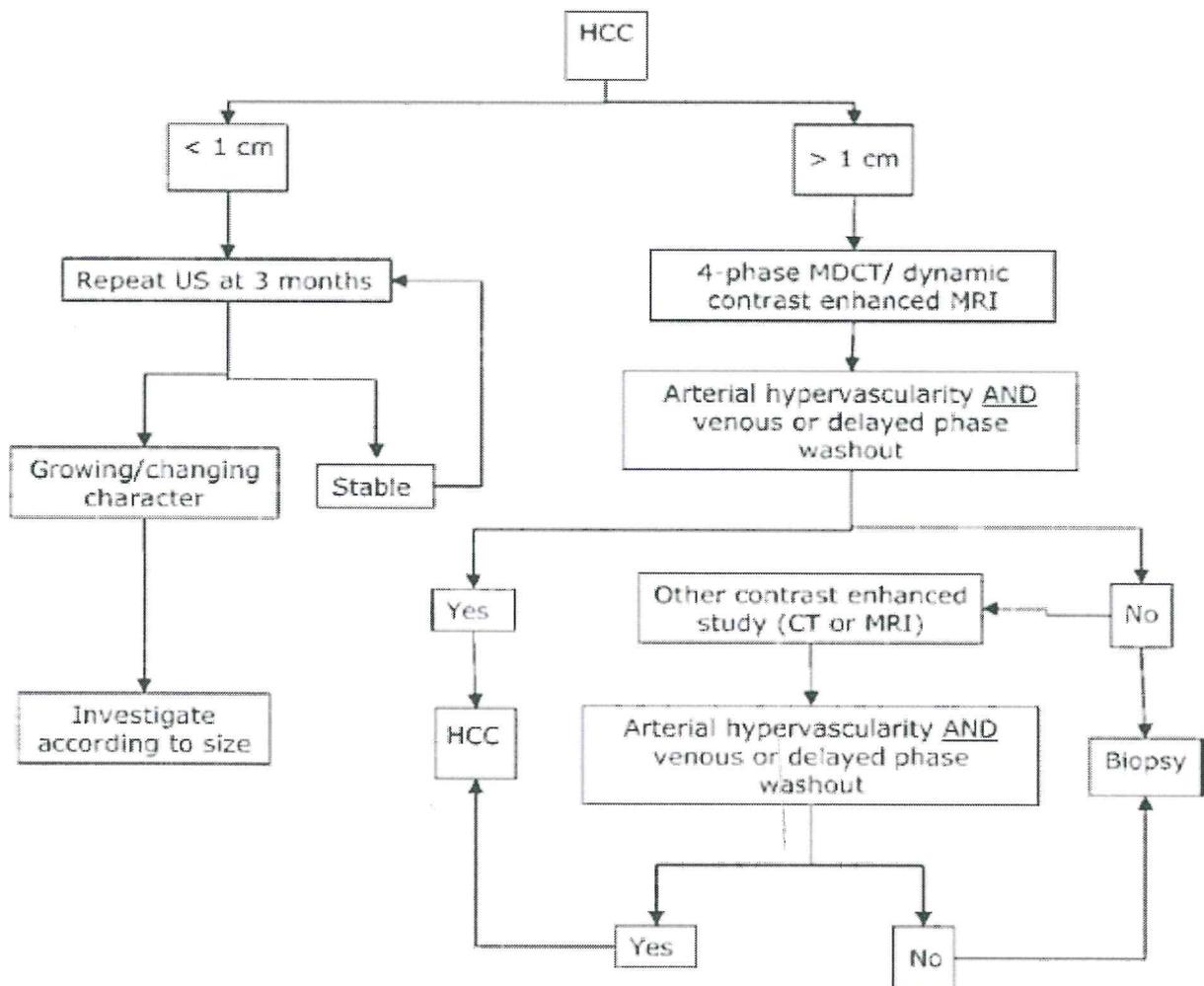


Figura 1: Algoritmo per le strategie diagnostiche dopo l'individuazione di un nodulo con ecografia durante lo Screening. AASLD

5. STADIAZIONE

Nell'HCC la predizione della prognosi è complessa poiché è determinata, oltre che dall'HCC stesso, anche dalla gravità della patologia epatica sottostante.

- Per meglio stabilire la prognosi dei pazienti con HCC viene raccomandato l'utilizzo di un sistema che prenda in considerazione lo stadio del tumore, la funzionalità epatica e il performance status del paziente. Il sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) è l'unico a prendere in considerazione i suddetti punti (tab. 4 e 5) (livello II-2), è raccomandato per la previsione prognostica e l'allocatione del trattamento (evidenza 2A; raccomandazione 1B easl) e pertanto verrà utilizzato in questo protocollo.

8. SISTEMA BCLC

Stadio	PS	Stadio della neoplasia	Funzione epatica (Child-Pugh)
0 (molto iniziale)	0	Tumore singolo e <2 cm	A
A (iniziale)	0	Tumore singolo e ≤ 5 cm Tre tumori e ciascuno ≤ 3 cm	A-B
B (intermedio)	0	Neoplasia grande, multinodulare	A-B
C (avanzato)	1-2	Invasione vascolare o metastasi	A-B
D (terminale)	3-4	Qualsiasi	C

Figura 2 : stadiazione HCC

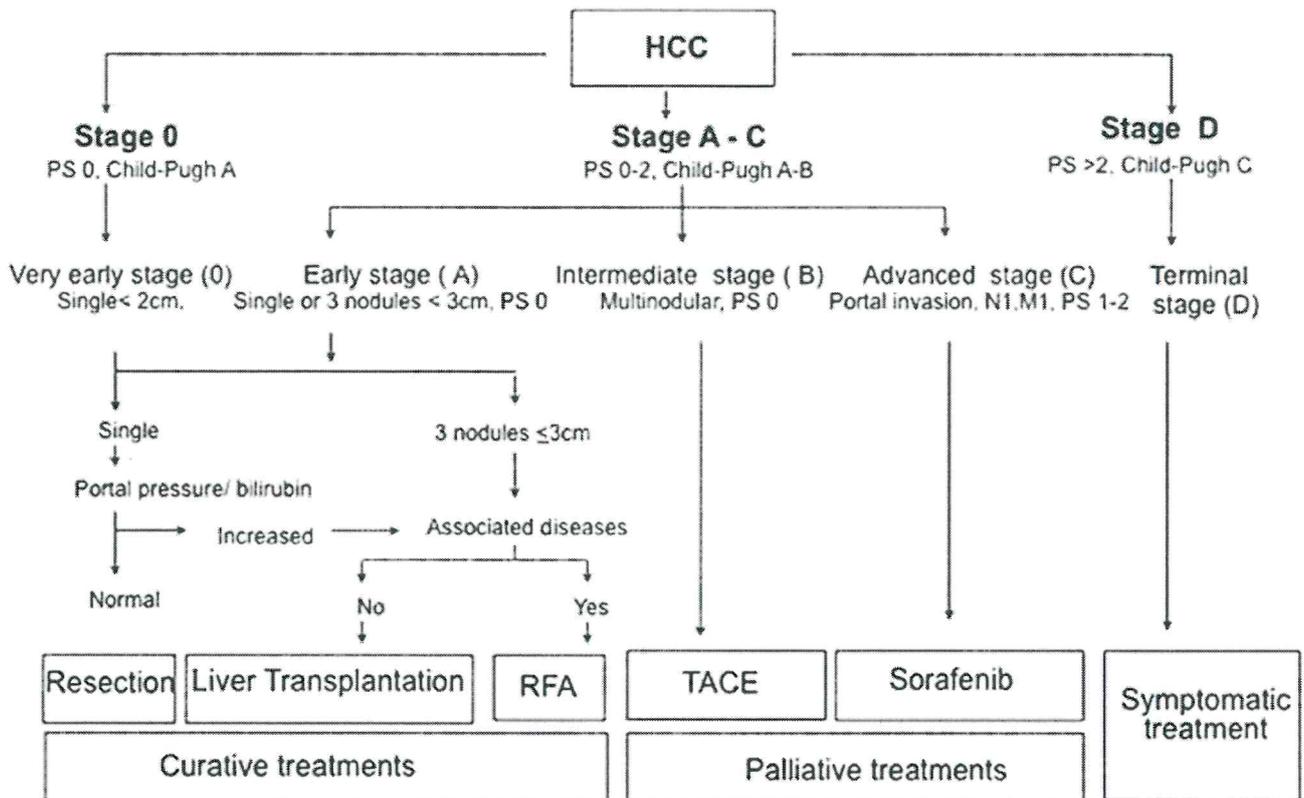


Figura 3: Sistema di stadiazione BCLC per l'HCC M : metastasis classification; N : node classification; PS: performance status; RFA : radiofrequency ablation; TACE : transarterial chemoembolization.

Valore	Descrizione
0	Attività normale
1	Presenza di sintomi minori, incapace di svolgere attività lavorativa, ma in grado di svolgere attività leggere
2	Necessità di rimanere a letto meno del 50% del tempo della giornata
3	Necessità di rimanere a letto superiore al 50% del tempo della giornata
4	Allettato

Figura 4 : scala di performance status WHO

6. TRATTAMENTO

Introduzione

Per il trattamento dell'HCC sono disponibili diverse modalità terapeutiche che, a seconda dello stadio della malattia, hanno obiettivi diversi:

- cura: trapianto, resezione, termocoagulazione (RFA) ed alcolizzazione e recentemente le microonde (MW).
- controllo locale/ponte verso le terapie radicali: resezione, RFA, chemioembolizzazione (TACE) e microonde
- controllo locale/palliazione: TACE, sorafenib, terapie sperimentali.

In considerazione di questi elementi il trattamento dell'HCC richiede il coinvolgimento di vari specialisti (epatologi, oncologi, chirurghi, radiologi, etc) mediante un approccio multidisciplinare e se possibile collegiale di ogni singolo caso di epatocarcinoma. Tale approccio è in grado di garantire il migliore risultato dell'intervento terapeutico utilizzato, abbinando il tipo di cura più appropriato per il singolo paziente, accuratamente selezionato, anche in base al grado di insufficienza epatica. L'approfondito studio del paziente in fase di pretrattamento, resta perciò la base per la scelta della opzione terapeutica che nel singolo caso possa dare il miglior risultato, conseguentemente l'approccio terapeutico sarà sempre più personalizzato. Riteniamo di utilizzare come strumento principale per l'individuazione delle opzioni terapeutiche per l'HCC l'algoritmo indicato dall'AASLD 2011.

L'allocazione di trattamento è basata sul sistema BCLC

Unità Operative di riferimento

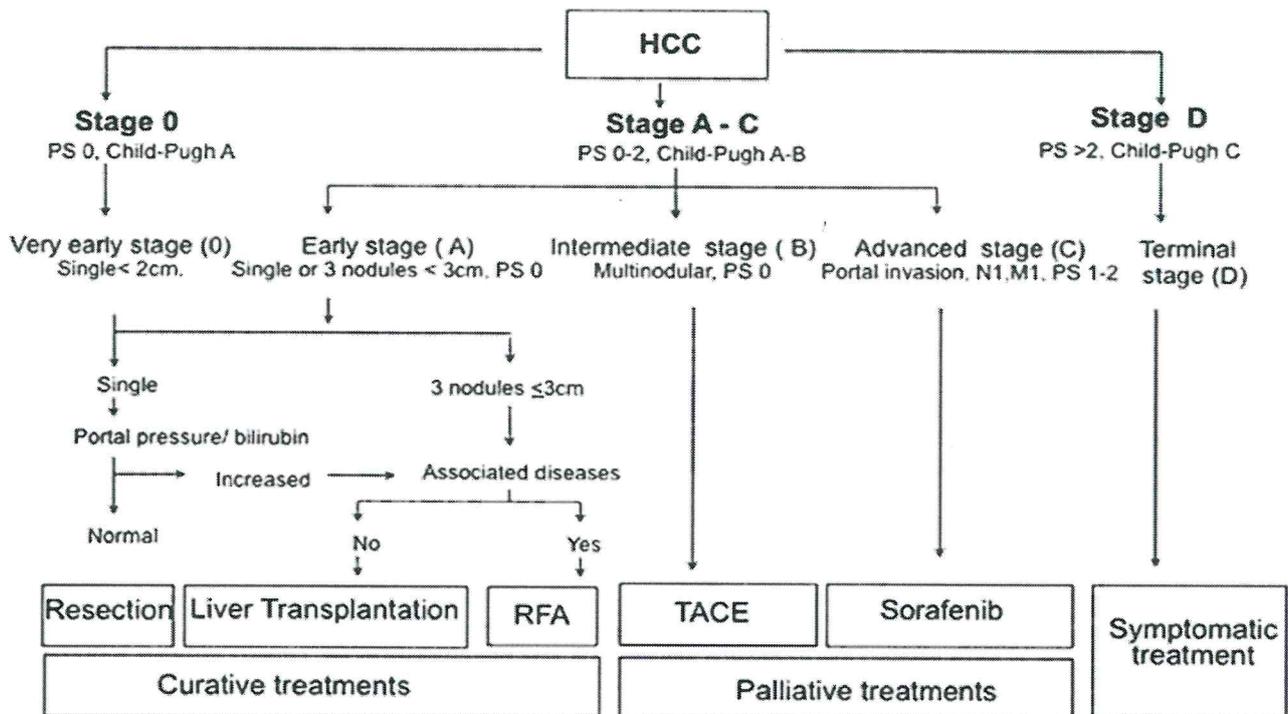
U.O.C. Ch. Migliori: Referente Dott. Sebastiano Vaccarisi

U.O.C. Gastroenterologia Referente Dott. P. Leo

U.O.C. Oncologia Medica Referente Dott. S. Palazzo

U.O. S. Radiologia Interventistica Referente Dott. G. Guido

Figura 3 : Algoritmo per le strategie di staging e di assegnazione trattamento



6.1.1 Gruppo PDTA aziendale

Il un gruppo aziendale multidisciplinare HCC per la discussione dei casi clinici più complessi, a cui partecipano vari specialisti. E' prevista una riunione mensile con presentazione dei casi da parte del "case manager", la valutazione dell'imaging, la proposta di ulteriori accertamenti se ritenuti necessari e le possibili opzioni terapeutiche. Vengono inoltre rivalutati i pazienti che sono stati sottoposti a procedure terapeutiche. Le discussioni dei casi sono tutte verbalizzate ed opportunamente archiviate.

TRATTAMENTO

Resezione

- La resezione è l'opzione di trattamento di prima linea con tumori solitari e funzionalità epatica ben preservata, definita come bilirubina normale con gradiente di pressione epatica ≤ 10 mmHg o conta piastrinica ≥ 100000 (evidenza 2A; raccomandazione 1B). Sono raccomandate le resezioni anatomiche (evidenza 3A; raccomandazione 2C)
- Ulteriori indicazioni per i pazienti con tumori multifocali che rientrano nei criteri di Milano (≤ 3 noduli ≤ 3 cm) o con ipertensione portale leggera non idonei al trapianto di fegato necessitano di confronti prospettici con trattamenti locoregionali (evidenza 3A; raccomandazione 2C)
- La mortalità peri-operatoria della resezione epatica in pazienti cirrotici è del 3%
- Le terapie neo-coadiuvanti o coadiuvanti non hanno dimostrato di migliorare l'esito dei pazienti trattati con resezione (o ablazione locale) (evidenza 1D; raccomandazione 2C)
- La ricorrenza tumorale rappresenta la principale complicanza della resezione e il modello di ricorrenza influenza sostanzialmente l'allocazione e l'esito della terapia. In caso di recidiva il paziente sarà nuovamente accertato attraverso la stadiazione BCLC, e ri-trattato di conseguenza.

- Sopravvivenza a 5 anni del 70%.

Trapianto di fegato

- Il trapianto di fegato è considerato l'opzione di trattamento di prima linea per i pazienti con tumori singoli inferiori a 5 cm o ≤ 3 noduli ≤ 3 cm (criteri di Milano) non idonei alla resezione (evidenza 2A; raccomandazione 1A)
- La mortalità perioperatoria e la mortalità ad un anno sono previste approssimativamente al 3% e $\leq 10\%$, rispettivamente.
- L'estensione dei limiti dei criteri tumorali per il trapianto per HCC non è stata stabilita. La modesta espansione dei criteri di Milano applicando l'"up-to-seven" in pazienti senza invasione micro vascolare ottengono esiti competitivi, e quindi questa indicazione necessita la convalida prospettica. (evidenza 2B; raccomandazione 2B)
- Il trattamento neo-coadiuvante può essere preso in considerazione per le terapie loco-regionali se la lista d'attesa supera i 6 mesi visti i buoni dati di costo-efficacia e le percentuali di risposta tumorale, anche se l'impatto sull'esito a lungo termine è incerto. (evidenza 2D; raccomandazione 2B)
- Le politiche di downstaging per gli HCC che superano i criteri convenzionali non possono essere raccomandate e dovrebbero essere esplorate nel contesto di studi prospettici mirati a sopravvivenza e progressione della malattia come endpoints. (evidenza 2D; raccomandazione 2C)
L'accertamento del downstaging dovrebbe seguire i criteri RECIST modificati
- Il trapianto di fegato da donatore vivente è una opzione alternativa in pazienti con una lista d'attesa superiore a 6-7 mesi, ed offre un ambiente idoneo all'esplorazione di indicazioni estese nei programmi di ricerca. (evidenza 2A; raccomandazione 2B)
- Sopravvivenza a 5 anni è del 70%

Ablazione locale

- L'ablazione locale con radiofrequenza o iniezione percutanea di etanolo è considerata lo standard di cura per pazienti con tumori 0-A BCLC non idonei alla chirurgia (evidenza 2A; raccomandazione 1B)
- L'ablazione con radiofrequenza è raccomandata nella maggior parte dei casi come principale terapia ablativa in tumori inferiori a 5 cm per il controllo significativamente migliore della malattia (evidenza 1D; raccomandazione 1A)
L'iniezione di etanolo è raccomandata nei casi in cui l'ablazione con radiofrequenza non è tecnicamente fattibile (circa 10-15%)
- In tumori < 2 cm BCLC 0, entrambe le tecniche la radiofrequenza e la resezione ottengono risposta completa in più del 90% dei casi con una buona prognosi a lungo termine (evidenza 1A; raccomandazione 1C). Se la Radiofrequenza può essere considerata alternativa alla resezione è ancora controverso
- Sopravvivenza a 5 anni del 40-70% .

Altri trattamenti ablativi

La crioablazione ha avuto un'applicazione limitata in HCC, e non sono stati riportati RCT. Il tasso di complicanze non è trascurabile, soprattutto a causa del rischio di "cryoshock", una condizione di pericolo di vita con conseguente insufficienza multiorgano, severa coagulopatia coagulazione intravascolare disseminata conseguente a crioablazione. Si sta attualmente valutando clinicamente l'elettroporazione irreversibile, dopo l'approccio pre-clinico positivo. Poco utilizzata la termoablazione con laser. HIFU è un nuovo approccio ablativo riportato in coorti di pazienti con piccoli tumori, ma non sono disponibili studi randomizzati. Sono in corso studi di fase 3 che

valutano la terapia farmacologica di foto-attivazione che utilizza diodi che emettono luce per attivare sodio talaporfina all'interno di HCC dopo la somministrazione per via endovenosa.

Chemioembolizzazione e terapie transcatteter

- La chemioembolizzazione è raccomandata per pazienti con stadio BCLC B, tumori multi nodulari asintomatici senza invasione macroscopica vascolare o diffusione extraepatica (evidenza 1iiA; raccomandazione 1A) L'uso di microsferi a eluzione di farmaco ha mostrato percentuali di risposta simili a quelli di particelle di gelfoam-lipiodol associate a minori eventi sistemici avversi (evidenza D; raccomandazione 2B)

La chemioembolizzazione è scoraggiata in pazienti con scompenso epatico (I pazienti devono presentare funzionalità epatica relativamente ben preservata, Child-Pugh A o B7 senza ascite, mentre quelli con scompenso epatico o insufficienza epatica più avanzata dovrebbero essere esclusi in quanto l'insulto ischemico può portare a gravi eventi avversi, può portare a gravi eventi avversi. (evidenza 1iiA; raccomandazione 1B) Non ci sono buone evidenze circa quale sia il miglior agente chemioterapico e la strategia ottimale di ri-trattamento, anche se si raccomanda di applicare la procedura non più di 2 volte se il nodulo è < 5 cm. e non più di 3 volte se superiore a 5 cm. e di utilizzare doxorubicina o cisplatino come chemioterapia standard. Regimi più intensi potrebbero indurre insufficienza epatica e/o renale in una percentuale non accettabile di pazienti. Si raccomanda la chemioembolizzazione superselettiva. Non è raccomandata la blanda embolizzazione (TAE). La sopravvivenza mediana per casi di HCC intermedio dovrebbe aggirarsi attorno ai 16 mesi, mentre dopo la chemioembolizzazione la sopravvivenza mediana è di circa 20 mesi.

- La radioembolizzazione, definita come l'infusione di sostanze radioattive quali iodio-131, Lipiodol marcato (¹³¹I) o microsferi contenenti ittrio-90 (⁹⁰Y) o agenti simili, nell'arteria epatica, ha mostrato risultati anti-tumorali promettenti con un profilo sicuro, ma non può essere raccomandata come terapia standard. Sono necessari ulteriori trial di ricerca per stabilire un ruolo di efficacia competitiva in questa popolazione (evidenza 2A; raccomandazione 2B)
- La chemioterapia intra-arteriosa selettiva o la lipiodolizzazione non sono raccomandate nella gestione di HCC (evidenza 2A; raccomandazione 2B)
- Si sta studiando la radioterapia conformazionale tridimensionale esterna, e non ci sono evidenze a sostegno di questo approccio terapeutico nella gestione di HCC (evidenza 3A; raccomandazione 2C)

Terapie sistemiche

- Il sorafenib è la terapia sistemica standard per HCC. È indicato per pazienti con funzionalità epatica ben preservata (classe Child-Pugh A) e tumori avanzati (BCLC C) o tumori che progrediscono con terapie loco-regionali (evidenza 1iA; raccomandazione 1A)
- Non sono disponibili biomarcatori clinici o molecolari che identifichino i soggetti che meglio rispondono a sorafenib (evidenza 1A; raccomandazione 2A)
- Nella gestione di pazienti HCC, non sono raccomandati la chemioterapia sistemica, tamoxifen, immunoterapia, anti-androgeni, farmaci vegetali. (evidenza 1-2A; raccomandazione 1A/B)
- Non è disponibile un trattamento di seconda linea per pazienti con intolleranza o insuccesso di sorafenib. La migliore cura di supporto o l'inclusione dei pazienti in trial clinici sono raccomandate in questo ambito (raccomandazione 2B)
- In specifiche circostanze, la radioterapia, può essere usata per alleviare il dolore in pazienti con metastasi ossea (evidenza 3A; raccomandazione 2C)

- I pazienti allo stadio BCLC D dovrebbe essere sottoposti a supporto palliativo che include la gestione del dolore, il nutrimento e il supporto psicologico. In generale, questi pazienti non dovrebbero essere presi in considerazione per la partecipazione a trial (raccomandazione 2B)

7. FOLLOW UP E MONITORAGGIO POST-TRATTAMENTO

Il monitoraggio post trattamento deve essere eseguito con imaging con mezzo di contrasto utilizzando TC o MRI o eco contrasto. L'intervallo di tempo dell'imaging per monitorare le lesioni di HCC dopo il trattamento è: un mese dalla procedura terapeutica, successivamente ogni 4 mesi. Dopo circa 2 anni di sopravvivenza libera da recidiva, le tecniche di imaging possono essere eseguite ogni 6 mesi. Un incremento del livello sierico dell' alfa fetoproteina post trattamento può essere indicativo di recidiva . Tuttavia, questo test non è affidabile ed il monitoraggio dei livelli dell' AFP dopo la terapia non sostituisce l'imaging (AASLD).

Responsabile PDTA	Dr Alfonso Noto (coordinatore)	diagnosi e terapia dell'epatocarcinoma
Tipologia di prestazione	<ul style="list-style-type: none"> ➤ TAC ➤ RM ➤ Biopsia Ecoguidata ➤ Trattamento mediante terapie percutanee ➤ (radiofrequenza,microonde ed alcolizzazione), ➤ intrarteriose (chemioembolizzazione) ➤ resezione chirurgica 	
DOVE	Medicina Interna " Valentini Dr. Alfonso Noto e Giovanni Vallone . Ambulatorio di epatologia	IV piano tel 0984/681332-331
	Ambulatorio Radiologia interventistica Dr. Giampiero Guido	piano terra corridoio S.O. Annunziata prestazione da concordare con il team
	Oncologia Medica	P.O. Mariano Santo
	U.O.C. Radiologia	P.O. Annunziata
	Ambulatorio di epatologia dell' U.O. di Gastroenterologia Dr Pietro Leo e Mario Verta	Il piano P.O. nuovo plesso Annunziata tel 0984/681353
	U.O.C. Chirurgia Migliori Referente Dott. Sebastiano Vaccarisi	1° Piano vecchio plesso Annunziata

Quando	Il paziente accede alle prestazioni tramite cup con percorso dedicato. L'appuntamento preventivo dà la possibilità di accedere alle prestazioni successive seguendo una serie di appuntamenti che sono fissati dai referenti delle UU.OO.CC. che fanno parte del percorso	
---------------	---	--

audit clinici : riunione collegiale del gruppo di lavoro relativamente ai casi più difficili da tenersi a cadenza quindicinale .

Istituzione di un registro dei casi trattati

PERCORSO

Accesso : tramite CUP con impegnativa del medico curante se il paziente è segnalato da strutture esterne all'Azienda o dal medico di base, esiste un percorso dedicato

Se il paziente è segnalato dalle UU.OO. Aziendali direttamente presso gli ambulatori di Medicina Valentina e/o Gastroenterologia.

STADIAZIONE:

8. SISTEMA BCLC

Stadio	PS	Stadio della neoplasia	Funzione epatica (Child-Pugh)
0 (molto iniziale)	0	Tumore singolo e <2 cm	A
A (iniziale)	0	Tumore singolo e ≤ 5 cm Tre tumori e ciascuno ≤ 3 cm	A-B
B (intermedio)	0	Neoplasia grande, multinodulare	A-B
C (avanzato)	1-2	Invasione vascolare o metastasi	A-B
D (terminale)	3-4	Qualsiasi	C

FASE TERAPEUTICA

Resezione