

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l' Epatocarcinoma



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM Epatocarcinoma**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica/Epatologia ¹ Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Epatologi Chirurgo con esperienza in chirurgia epatica	UOC Oncologia Medica Vedi nota ¹ UOC Chirurgia
ASSISTENZA	Oncologi Medici Epatologo Chirurgo con esperienza in chirurgia epatica	UOC Oncologia Medica Vedi nota ¹ UOC Chirurgia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Chirurgo dei trapianti	Vedi nota ²
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologo con esperienza in interventistica epatica	UOC Radiologia interventistica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	SSD Psicologia
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
Farmacisti	Farmacia	
Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	
Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC di riferimento per l'Epatologia UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Chirurgia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radiologia interventistica UOC Terapie Palliative SSD Psicologia	

¹ Poiché non esiste una specializzazione in epatologia, il clinico specialista delle malattie del fegato può, in Istituzioni diverse, essere uno specialista in Gastroenterologia, Medicina Interna o Malattie Infettive. Pertanto, all'atto della costituzione del GOM Epatocarcinoma si provvederà ad individuare l'Unità Operativa (o le Unità Operative) di riferimento per le patologie del fegato nella specifica Istituzione sede del GOM.

² Poiché in Campania esiste un'unica Unità Operativa che effettua trapianti di fegato (presso l'A.O. Cardarelli di Napoli) occorrerà prevedere anche modalità di partecipazione al GOM del chirurgo dei trapianti alternative alla presenza fisica (es. TLC) e/o una procedura per invio di richiesta circostanziata con tempo di risposta prestabilito.

Brevi note epidemiologiche

Per il 2017 sono stati stimati in Italia circa 13.000 nuovi casi di tumori primitivi del fegato, che rappresentano il 3% dei casi di tumore maligno, con un andamento nel tempo in riduzione significativa tra gli uomini. ⁽¹⁾ L'epatocarcinoma mostra un rapporto di incidenza di 2:1 nel sesso maschile rispetto a quello femminile con età mediana alla diagnosi superiore ai 65 anni⁽²⁻³⁾; nel periodo 2008 -2013 ha rappresentato, in Italia, la quarta causa di morte secondaria a tumore nella popolazione generale maschile (7%) e la terza nella popolazione di età compresa tra 50 e 69 anni (8%) ⁽¹⁾. Anche la mortalità, come l'incidenza, è in calo (-1,2% nei maschi e -2,1% nelle femmine) La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne e tra aree geografiche nazionali; a dieci anni dalla diagnosi la sopravvivenza si riduce al 10%. ⁽¹⁾.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma è la cirrosi epatica, presente nel 90,4% di 2.366 pazienti con nuova diagnosi di epatocarcinoma in Italia nel periodo 2010-2014⁽⁴⁾, con una lieve riduzione rispetto al periodo 2000-2004 quando l'associazione con la cirrosi riguardava il 94,3% dei casi. La distribuzione sul territorio italiano dell'incidenza di epatocarcinoma segue la prevalenza dei fattori associati allo sviluppo di epatopatia cronica, con l'infezione cronica da virus dell'epatite C che nel periodo 2010-2014 rappresentava ancora il principale fattore di rischio, identificato nel 49% dei pazienti con epatocarcinoma. Tuttavia, negli ultimi anni è aumentata la percentuale di pazienti con epatocarcinoma senza infezione da virus epatotropi, che è passata dal 22% nel periodo 2000-2004 al 31% nel periodo 2010-2014⁽¹⁾ L'identificazione dell'infezione cronica da epatite C e B quale uno dei principali fattori di rischio per epatocarcinoma, fa della regione Campania, dove è nota una elevata prevalenza da infezione cronica da epatite C e B, un'area ad elevata incidenza di carcinoma epatocellulare.

I dati prodotti dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rendono possibile il confronto dei dati di incidenza regionali con i dati riferiti all'Italia ed alle altre macroaree geografiche; tale confronto evidenzia un più alto tasso di incidenza di epatocarcinoma in Campania rispetto all'Italia, sia per i maschi che per le femmine (tassi standardizzati x 100.000 sulla nuova popolazione europea – periodo 2008/2012): Maschi - Italia: 31.6 , Campania 41.1; Femmine – Italia 11.1, Campania 17.0; la distribuzione dei tassi di incidenza all'interno della regione Campania, in evidente correlazione con i fattori di rischio da virus sopra indicati, evidenzia tassi più alti nelle aree geografiche afferenti alle AA.SS.LL. Napoli 2 e Napoli 3 (aree a maggiore prevalenza di infezioni da virus C e B) rispetto alle altre aree

regionali. Il numero di casi attesi di epatocarcinoma in Regione Campania al 2017 è stimato in circa 1037 nuovi casi nei maschi e 526 nelle femmine.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'epatocarcinoma si basa sulle principali e più aggiornate linee guida nazionali e internazionali ⁽⁵⁻⁸⁾ e nasce dalla necessità di garantire ad ogni paziente della nostra Regione affetto da tale patologia un percorso diagnostico terapeutico ottimale tenendo conto delle peculiarità di questa patologia e di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale. Il presente PDTA è stato condiviso con i rappresentanti dei CORP/CORPUS e con i delegati regionali delle Società Scientifiche AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri), AISF (Associazione Italiana Studio Fegato), IHPBA-Italian Chapter (International Hepato-Pancreato-Biliary Association), SIGE (Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica).

In particolare attraverso il PDTA ci si prefigge di raggiungere i seguenti obiettivi:

- a) Fornire un percorso di riferimento unico per il paziente con epatocarcinoma.
- b) Ottimizzare i tempi di diagnosi e di trattamento.
- c) Semplificare le procedure e ridurre i disagi per il paziente.
- d) Fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate.
- e) Implementare sistemi informatici comuni di raccolta dei dati, fruibili dai professionisti ospedalieri che operano lungo il percorso.
- f) Integrare le diverse competenze specialistiche che concorrono alla gestione del paziente con epatocarcinoma (che spesso per storia naturale è in carico allo specialista epatologo) assicurando la multidisciplinarietà e la disponibilità al dialogo tra operatori ospedalieri ed il medico di medicina generale.
- g) Garantire la migliore assistenza al paziente ed alla famiglia in tutte le fasi della malattia.
- h) Ridurre la mobilità passiva ed incentivare la mobilità attiva.

Per una corretta applicazione del PDTA è necessaria la partecipazione in piena collaborazione di tutte le professionalità coinvolte in tale percorso e, con la redazione dello stesso PDTA, s'intende fornire un riferimento operativo a tutte le figure professionali che si occupano del paziente affetto da epatocarcinoma. In particolare s'intende organizzare la presa in carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Sorveglianza del soggetto a rischio di Epatocarcinoma
- Percorso diagnostico per pazienti con sospetto di Epatocarcinoma
- Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con Epatocarcinoma accertato
- Follow-up per pazienti con pregresso Epatocarcinoma

SORVEGLIANZA DEL SOGGETTO A RISCHIO DI EPATOCARCINOMA

I pazienti a rischio di epatocarcinoma che devono essere sottoposti a sorveglianza sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2. Pazienti a rischio di epatocarcinoma da sottoporre a sorveglianza

Categorie di Pazienti a Rischio di Epatocarcinoma da Sottoporre a Sorveglianza
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh A e B o con fibrosi avanzata (a ponte)
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
Pazienti con epatite cronica HBV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
Pazienti con epatite cronica HCV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale

Nei paesi occidentali si assiste ad un incremento dell'incidenza di Epatocarcinoma in pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa. Tuttavia, in questa specifica categoria, l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

La sorveglianza va effettuata con una ecografia epatica semestrale.

Ogni nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la "politica di richiamo" (vedi in seguito). I referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

Politica di Richiamo in caso di Nodulo Sospetto

In caso di riscontro di un nodulo di diametro ≥ 10 mm, il paziente va sottoposto a TC o a RM con mezzo di contrasto. Il comportamento contrastografico tipico (wash-in globale arterioso e wash-out venoso/tardivo) consente di porre la diagnosi di Epatocarcinoma ed il paziente sarà inviato al Case

Manager designato dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) responsabile della presa in carico, presso un Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione del caso (Figura 1).

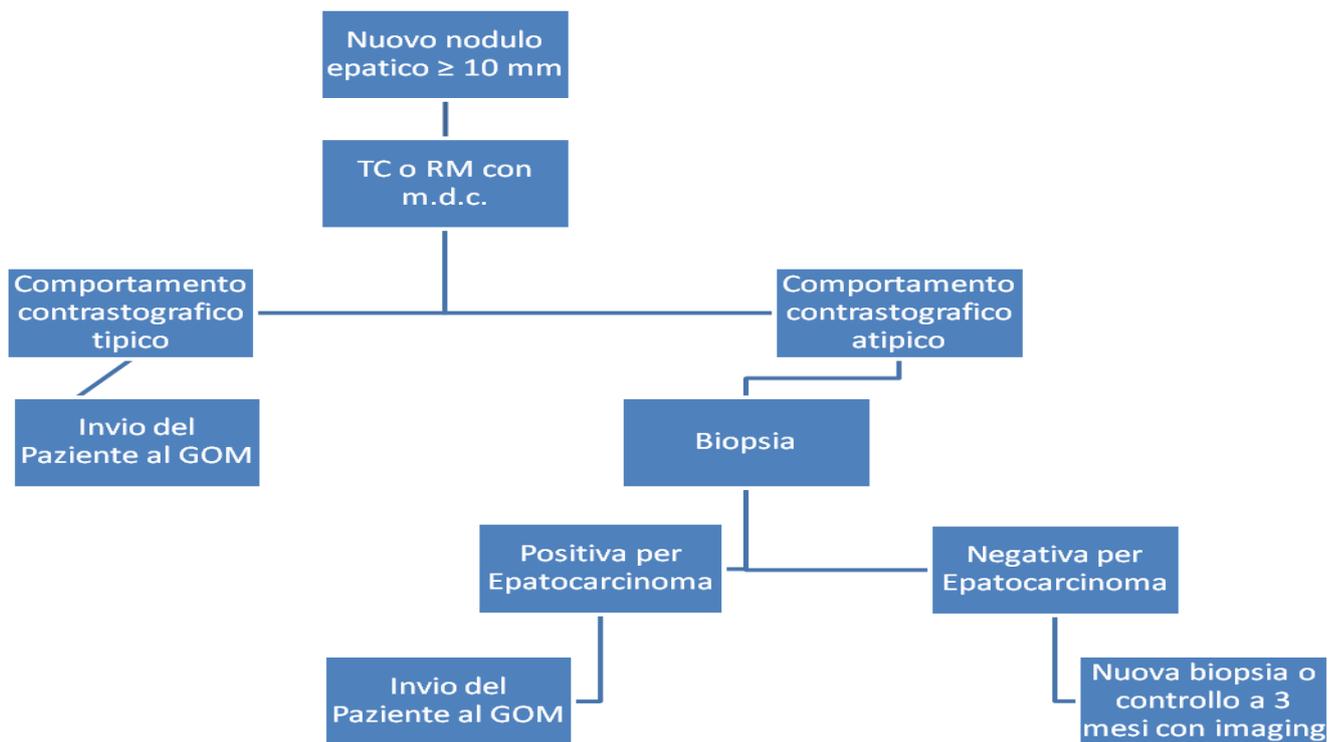
Qualora le tecniche di imaging – utilizzando la strategia sequenziale - non siano conclusive, il paziente deve essere sottoposto a biopsia epatica. Se l'esame istologico conferma la diagnosi di Epatocarcinoma il paziente verrà inviato al GOM di riferimento. In caso di negatività dell'esame istologico, la biopsia può essere ripetuta oppure va programmato un controllo a tre mesi con la metodica di imaging che ha evidenziato il nodulo (Figura 1).

L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può essere utilizzata per la diagnosi di Epatocarcinoma per noduli > 10 mm, ma deve comunque essere associata ad una metodica di imaging maggiore (TC o RM con mezzo di contrasto) per la stadiazione della neoplasia.

Nel caso di riscontro ecografico di un nodulo < 10 mm si consiglia l'intensificazione della sorveglianza, ad intervalli trimestrali, e l'esecuzione di imaging diagnostico con mezzo di contrasto solo in caso di aumento dimensionale con raggiungimento o superamento di 10 mm.

Le lesioni di < 10 mm che rimangono stabili ai controlli ecografici trimestrali dopo 12 mesi dovrebbero ritornare alla normale sorveglianza semestrale.

Fig.1 Percorso della sorveglianza dei pazienti a rischio di EPATOCARCINOMA appartenenti alle categorie a rischio indicate nella Tabella 2. I pazienti che non rientrano in queste categorie devono essere sottoposti a biopsia.



PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTO EPATOCARCINOMA

Donne ed uomini di almeno 18 anni, con noduli epatici sospetti per Epatocarcinoma evidenziati al di fuori di un programma di sorveglianza potranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento al GOM Epatocarcinoma. Il percorso diagnostico è quello riportato in Figura 1 nel caso di soggetti che rientrano nelle categorie a rischio elencate nella Tabella 2. In coloro che non rientrano nelle suddette categorie, la diagnosi di epatocarcinoma non può essere radiologica ma solo istologica attraverso la biopsia epatica.

La biopsia epatica dovrebbe essere eseguita con un ago di calibro 18 o 19G. L'impiego di aghi di calibro inferiore (20-21G), pur associato a un minor rischio di complicanze, ha una resa diagnostica inferiore. Nei casi più dubbi alle tecniche di immagine, oltre al campionamento del nodulo si raccomanda anche una biopsia del parenchima epatico esterno al nodulo.

PERCORSO STADIATIVO/PROGNOSTICO DEI PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA ACCERTATO

I pazienti con diagnosi di epatocarcinoma dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un CORP o CORPUS per la stadiazione e la terapia da parte del GOM specifico per l'epatocarcinoma. Compito del GOM sarà quello di definire il percorso stadiativo e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente affetto da epatocarcinoma per i propri ambiti di competenza specialistica. In particolare il GOM consentirà la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Un'accurata stadiazione del tumore.
- L'accesso al trattamento più appropriato per lo stadio dell'epatocarcinoma.

La presa in carico del paziente da parte del *core-team* del GOM (oncologo medico, epatologo, chirurgo) avverrà entro 7 giorni dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager. Quest'ultimo si occuperà anche della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (Figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio della neoplasia. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della presa in carico del paziente. Il GOM si riunirà per la discussione dei

casi clinici almeno una volta a settimana. Nel caso di diagnosi accertata di epatocarcinoma il paziente sarà sottoposto ad anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio dell'AFP e alla TAC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. Nel caso non sia stata eseguita nell'anno precedente occorrerà effettuare anche una esofagogastroduodenoscopia per la valutazione del rischio emorragico associato all'ipertensione portale (varici esofagee, gastropatia ipertensiva, ecc.). Si raccomanda che il paziente candidato a un trattamento potenzialmente curativo (chirurgia resettiva, trapianto o terapia ablativa percutanea) sia sottoposto a una RMN epatica con m.d.c. epatospecifico per una precisa stadiazione epatica della neoplasia.

La PET **NON** deve essere utilizzata nei pazienti con epatocarcinoma.

Le procedure stadiative dovranno essere completate entro 2 settimane dalla diagnosi di certezza radiologica o istologica e, qualora una diagnosi di certezza non fosse disponibile al momento della prima visita, entro 4 settimane dalla presa in carico del paziente.

Prima di qualsiasi trattamento si deve procedere alla valutazione prognostica del paziente. Il sistema di stadiazione TNM utilizzato per la maggior parte dei tumori solidi nel caso dell'epatocarcinoma non consente una efficace valutazione prognostica in quanto non tiene conto della ridotta funzione epatica presente nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, nel caso di epatocarcinoma insorto su cirrosi epatica bisogna utilizzare un sistema prognostico che tiene conto sia dell'estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica, che può essere valutata con la classificazione di Child-Pugh (Tabella 3) e MELD (<http://www.livercancer.eu/calculators.html>) e che deve essere strettamente monitorata dall'epatologo.

I sistemi prognostici CLIP (Tabella 4) e BCLC (Figura 4) sono i più utilizzati. Il sistema BCLC fornisce anche una indicazione terapeutica per ciascuno stadio. Tuttavia, si tratta di indicazioni spesso controverse e non vincolanti.

Il GOM dovrà valutare l'opportunità di un counseling psicologico e la necessità di un supporto nutrizionale.

Tabella 3. Classificazione di Child-Pugh

Parametro	1 Punto	2 Punti	3 Punti
Bilirubina Totale (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina sierica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Grado I-II (trattabile)	Grado III-IV (refrattaria)

Punteggio complessivo	Classe
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tabella 4. CLIP score

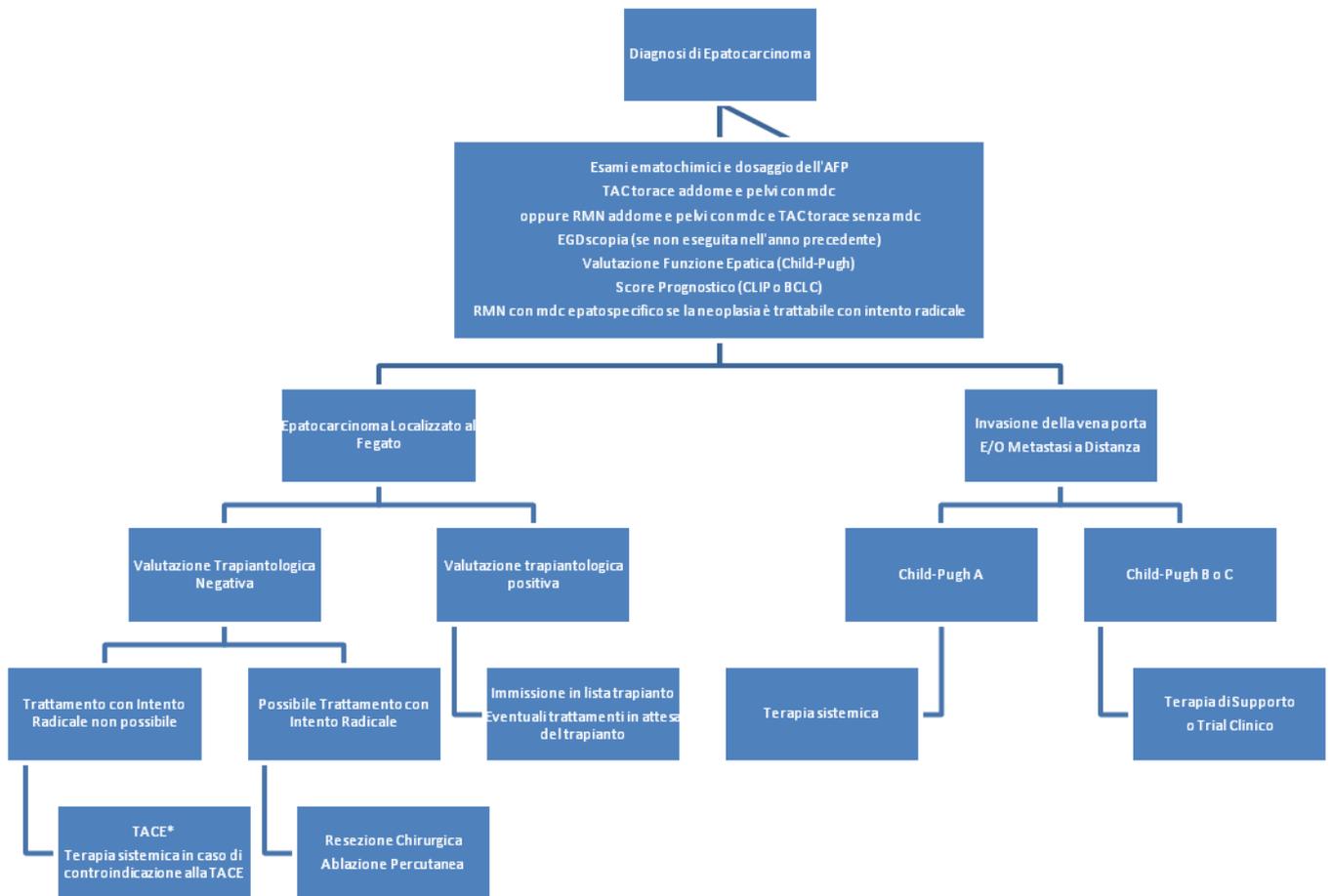
Parametro	0 Punti	1 Punto	2 Punti
Classe di Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare ed estensione <= 50%	Multinodulare ed estensione <= 50%	Massiva O estensione > 50%
AFP (ng/dl)	< 400	>= 400	
Trombosi della vena porta	Assente	Presente	

Punteggio complessivo	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	42,5
1	32,0
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5-6	1

Figura 4. BCLC



Figura 2. Percorso stadiativo/prognostico e terapeutico per pazienti con epatocarcinoma.



* TACE: Chemoembolizzazione

OPZIONI TERAPEUTICHE

In base alla stadiazione e alla prognosi, verrà definito dal GOM il piano di trattamento per il singolo paziente.

La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con epatocarcinoma su fegato non cirrotico. Qualora la resezione epatica non sia possibile si seguiranno le indicazioni per il trattamento dell'epatocarcinoma su fegato cirrotico.

TRAPIANTO DI FEGATO

Il trapianto di fegato è il trattamento ideale per i pazienti con epatocarcinoma su cirrosi in quanto esso cura sia il tumore sia la cirrosi. Tuttavia, la scarsità dei donatori e controindicazioni specifiche (età avanzata, comorbilità) limitano la sua applicazione. Pertanto, l'immissione in lista è raccomandata prioritariamente per i pazienti che traggono il maggior beneficio globale dal trapianto ("transplant benefit"), ovvero:

- 1) Pazienti con cirrosi scompensata ($MELD \geq 15$) che rispettano criteri validati di predizione di buon risultato post-trapianto (criteri di Milano, TTV-AFP, AFP score, criteri UCSF, istologia favorevole).
- 2) Alcuni pazienti in stadio BCLC B con epatocarcinoma multinodulare che rispettino "criteri allargati" validati (TTV-AFP, AFP score, UCSF, istologia favorevole) e non trattabili con resezione o ablazione.
- 3) Pazienti con recidiva/persistenza limitata di epatocarcinoma dopo una prima linea non trapiantologica
- 4) Pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione percutanea.

L'invasione vascolare neoplastica o le metastasi sono controindicazioni assolute al trapianto.

Si raccomanda che per i pazienti in età trapiantologica che rientrano nelle categorie sopra indicate la strategia terapeutica sia precocemente condivisa con il Centro Trapianti.

PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA SINGOLO (FIGURA 5)

Tutti i pazienti con epatocarcinoma singolo e funzionalità epatica conservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione).

Per l'epatocarcinoma ≤ 2 cm la termoablazione va considerata il trattamento di prima linea. Se il nodulo non è identificabile ecograficamente o se vi sono controindicazioni legate alla sede, la resezione è il trattamento di scelta.

Per l'epatocarcinoma di 2,1-3 cm la scelta tra chirurgia e termocoagulazione andrà fatta caso per caso nell'ambito del GOM, tenendo presente che la resezione offre maggiori prospettive di radicalità.

Per gli epatocarcinomi > 3 cm la resezione epatica è il trattamento di prima scelta. In caso di controindicazioni alla chirurgia, nell'ambito del GOM si potranno prendere in considerazione trattamenti alternativi, da selezionare in base alla sede e alle dimensioni della neoplasia.

I pazienti con epatocarcinoma singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale (< 1 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa sono candidati ideali alla resezione epatica. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, la cui valutazione dovrà tenere conto del rapporto rischio (scompenso epatico e morte)/beneficio (massima radicalità) e delle alternative terapeutiche. In generale, l'indicazione alla resezione epatica dei pazienti cirrotici con epatocarcinoma deve basarsi su una valutazione globale del paziente che includa Performance Status, comorbidità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione prevista per una radicalità chirurgica. Per la sua notevole complessità, questa valutazione multidisciplinare deve essere effettuata all'interno del GOM.

La resezione epatica anatomica (segmentectomia) è da preferire quando possibile.

L'approccio laparoscopico si associa a un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio. L'approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico) alla resezione di epatocarcinomi < 5 cm di diametro a carico dei segmenti 2-6 è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico. In centri dedicati alla chirurgia epatica vengono riportati risultati sicuri ed efficaci anche per epatocarcinomi di diametro superiore e localizzati in segmenti epatici posteriori (4a-7-8).

Il paziente potenzialmente resecabile dovrebbe essere sottoposto a uno dei test che ne affinano la valutazione (es.: punteggio MELD, test di ritenzione del verde indocianina) che verrà scelto dal centro di chirurgia epatica in base alle disponibilità e all'esperienza acquisita.

L'invasione vascolare del tronco portale e della biforcazione portale è una controindicazione alla chirurgia epatica. L'invasione vascolare, se confinata ai rami portali segmentali, settoriali o subsegmentari o alle radici delle vene sovraepatiche non è una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, se è prevedibile un risultato radicale. Tuttavia, in quest'ultimo caso manca la dimostrazione di un vantaggio della chirurgia rispetto ad approcci terapeutici alternativi e, in particolare, alla terapia sistemica.

In caso di non radicalità dei trattamenti chirurgico o locoregionale, la strategia terapeutica andrà riconsiderata nell'ambito del GOM e il paziente andrà riallocato alla migliore terapia possibile, compresa la terapia sistemica.

La radioterapia stereotassica può essere valutata con possibile intento curativo in centri esperti per il trattamento di pazienti compensati (Child-Pugh A o B7) con stadio di epatocarcinoma precoce non suscettibili di terapie chirurgiche o locoregionali per motivi tecnici, a condizione che il volume totale epatico irradiato con una dose ≥ 30 Gy sia $\leq 60\%$.

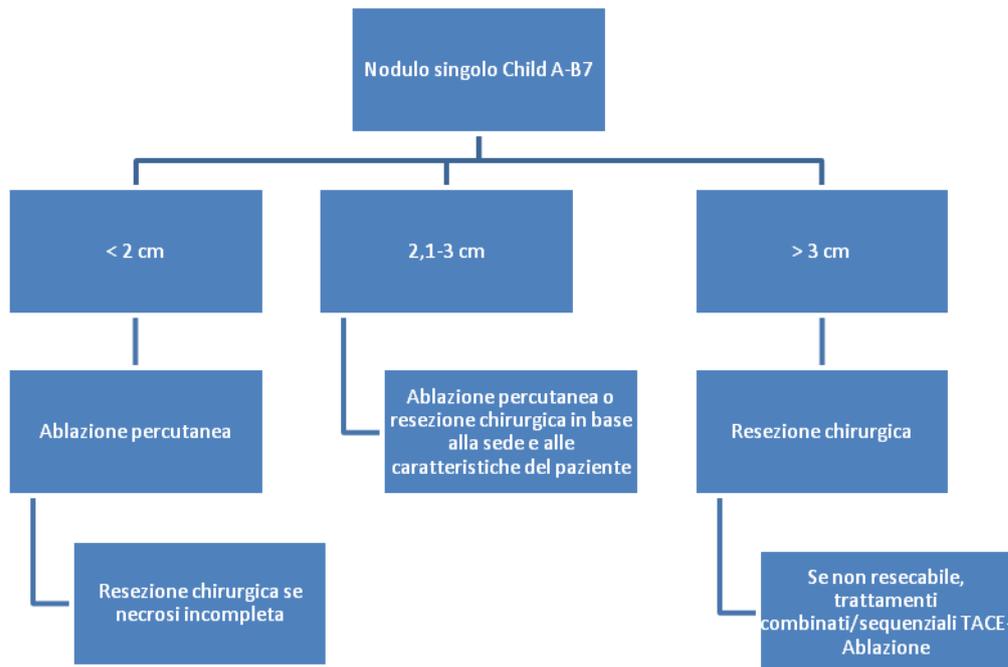
EPATOCARCINOMA OLIGONODULARE

Per convenzione si intende la presenza fino a 3 noduli. La fattibilità dell'intervento è condizionata dalla estensione della resezione e del volume epatico residuo.

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante, locoregionale transarteriosa o sistemica, **NON** è raccomandata dopo trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma.

Figura 5. Trattamento dell'epatocarcinoma singolo.



TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA LOCALIZZATO AL FEGATO SENZA POSSIBILITÀ DI RADICALITÀ (FIGURA 6)

La chemioembolizzazione (TACE) è il trattamento da considerare in caso di epatocarcinoma localizzato al fegato e non candidabile alla chirurgia (resezione o trapianto) o ai trattamenti ablativi. Il candidato ideale alla TACE è il paziente in classe A di Child-Pugh e con PS = 0, ma è possibile eseguire la TACE anche in pazienti in classe B7 di Child-Pugh e PS = 1. Le controindicazioni alla TACE sono riportate nella Tabella 5.

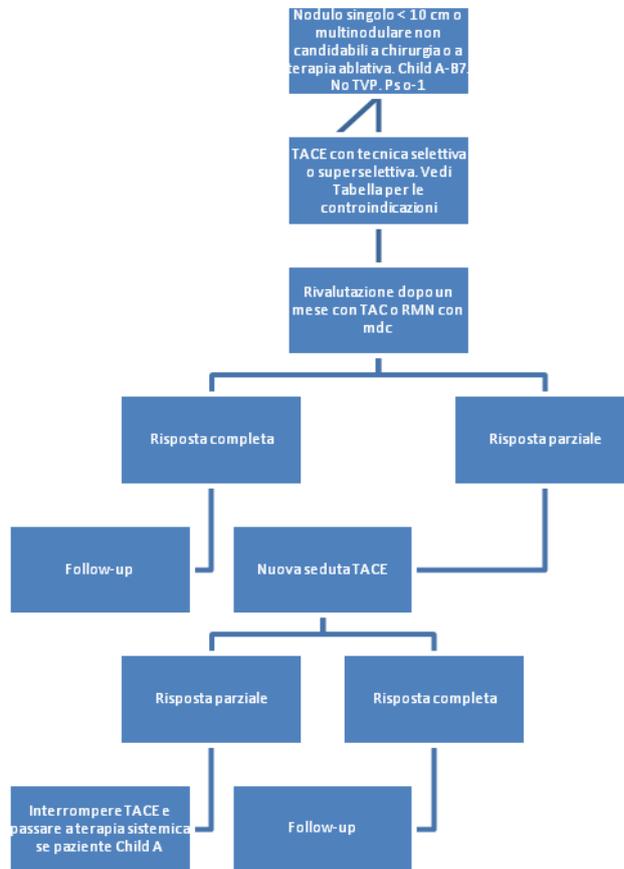
Tabella 5. Controindicazioni alla TACE

ASSOLUTE	RELATIVE
Cirrosi epatica in classe Child-Pugh B \geq 8 con <ul style="list-style-type: none"> - Ascite tesa o refrattaria - Bilirubina > 3 mg/dl - PS > 1 - Encefalopatia clinicamente manifesta - Sindrome epatorenale o creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 30 ml/min - Coinvolgimento neoplastico del fegato > 50% - Trombosi portale 	Dimensioni > 10 cm Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento non in trattamento profilattico Gravi comorbilità

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva o superselettiva e la risposta al trattamento valutata con TC o RM con mdc a circa un mese dal trattamento con i criteri mRECIST per ogni lesione trattata. Il trattamento con TACE si considera fallito se la lesione trattata non mostra una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Anche la comparsa di invasione vascolare neoplastica o di metastasi indicano il fallimento della TACE.

La radioembolizzazione (TARE) **NON** è indicata per il trattamento dell'epatocarcinoma.

Figura 6. Trattamento dell'epatocarcinoma localizzato al fegato non trattabile con intento radicale



TERAPIA DELL'EPATOCARCINOMA IN STADIO AVANZATO

Il paziente con epatocarcinoma in stadio avanzato (presenza di trombosi vascolare neoplastica e/o metastasi) in pazienti con buona funzione epatica è candidato alla terapia sistemica, che sarà gestita in ambito multidisciplinare del GOM e prescritta dai Centri Prescrittori individuati a livello regionale. Attualmente, l'unico farmaco rimborsato in Italia per il trattamento sistemico di prima linea è il sorafenib, che va somministrato per os alla dose di 400 mg ogni 12 ore. La terapia con sorafenib può causare effetti collaterali, alcuni dei quali (soprattutto quelli dermatologici) si associano a una migliore risposta terapeutica e pertanto non dovrebbero portare ad una precoce interruzione del trattamento ma, piuttosto, ad una modulazione del dosaggio al fine di somministrare la dose tollerata nel singolo paziente.

Il levantinib ha dimostrato di essere non inferiore al sorafenib ed è stato recentemente registrato dall'EMA per il trattamento di prima linea, ma non è ancora rimborsato in Italia. Il regorafenib è stato registrato dall'EMA per la terapia dei pazienti con epatocarcinoma che progrediscono dopo sorafenib, ma al momento non è rimborsato in Italia per questa indicazione.

La radioterapia è utile per il trattamento palliativo di metastasi ossee, cerebrali o in altre sedi.

In sintesi, al termine del percorso stadiativo dei pazienti con epatocarcinoma accertato si procederà alla:

- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Proposta delle opzioni e degli obiettivi del trattamento, che potrà basarsi su una o più delle seguenti opzioni terapeutiche: chirurgia, ablazione percutanea, chemioembolizzazione, terapia sistemica, radioterapia, terapia di supporto;
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia.
- Illustrazione delle modalità di esecuzione e degli effetti collaterali possibili dei trattamenti e modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi;
- Acquisizione del consenso informato al trattamento;
- Programmazione degli appuntamenti successivi;
- Invio di una relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale.

FOLLOW-UP

Più del 50% dei pazienti sottoposti a resezione di epatocarcinoma e circa l'80% dei pazienti sottoposti ad ablazione percutanea recidiva entro 5 anni dal trattamento. La diagnosi precoce della recidiva consente ulteriori trattamenti che possono portare a sopravvivenze prolungate.

Sebbene non vi siano studi che hanno valutato il miglior programma di follow-up dopo un trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma, si consigliano per i primi due anni controlli con una frequenza trimestrale, alternando l'ecografia alla TC o alla RM con mdc. Dopo due anni liberi da recidiva, l'intervallo di sorveglianza può diventare semestrale.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EASL, AASLD).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per epatocarcinoma avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza non fosse stata raggiunta prima della Presa in Carico da parte del GOM:
 - Il referto radiologico e/o istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dalla presa in carico** e la stadiazione sarà completata **entro 30 giorni dalla presa in carico**.
 - Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi e la stadiazione, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Il trattamento (resezione chirurgica, terapia locoregionale o terapia sistemica) sarà effettuato **entro i 30 giorni** successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Nel caso di intervento chirurgico, il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni** dall'intervento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) I numeri del cancro in Italia 2014. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numero_del_cancro_2014.pdf.
- 2) I numeri del cancro in Italia 2014. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numero_del_cancro_2015.pdf.
- 3) Santi V et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *J Hepatol* 2012; 56:397-405.
- 4) Bucci L et al. The evolutionary scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int* 2017; 37:259-270
- 5) Linee guida AIOM Epatocarcinoma. In www.aiom.it
- 6) Raccomandazioni multisocietarie italiane per la gestione clinica del paziente con epatocarcinoma. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-multisocietarie-italiane-per-la-gestione-clinica-del-paziente-con-epatocarcinoma/1,3168,1>,
- 7) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182-236. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30125-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30125-0/pdf)
- 8) Heimbach JK et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018; 67:358-380. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/EPATOCARCINOMA%20Guidelines%202018.pdf