

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

Edizione 2020





In Tabella 1 sono riportate le figure professionali e le Unità Operative deputate all'Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** Epatocarcinoma.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Epatologia ¹ /Chirurgia	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Epatologi	Vedi nota ¹	
	Chirurgo con esperienza in chirurgia epatica	UOC Chirurgia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Epatologo	Vedi nota ¹	
	Chirurghi con esperienza in chirurgia epatica	UOC Chirurgia	
	Chirurgo dei Trapianti	Vedi nota ²	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Radiologo con esperienza in interventistica epatica	UOC Radiologia
		Radioterapisti	UOC Radioterapia (a seconda della fase assistenziale)
		Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario	
	Personale infermieristico		

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.

Farmacisti

Farmacia

Personale infermieristico

Unità di Manipolazione di
Chemioterapici Antineoplastici
(UMACA/UFA)

Personale Dedicato

UOC Oncologia Medica

UOC di riferimento per l'Epatologia

UOC Chirurgia

UOC Radiologia

UOC Radioterapia

UOC Anatomia Patologica

UOC Medicina Nucleare

UOC Terapie Palliative



Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio³

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. Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, in primis collegati alla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) che disegna con notevole precisione anche le differenze territoriali di incidenza in ambito nazionale, con un gradiente Sud-Nord atipico rispetto alla maggior parte delle neoplasie. Anche l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è correlata all'insorgenza della neoplasia. In ambito nazionale il ruolo delle infezioni virali è prevedibilmente destinato a calare nei prossimi decenni, in conseguenza sia delle campagne di vaccinazione contro l'epatite B nei nati dal 1978 in poi, che per i trattamenti antivirali attivati sull'intero territorio nazionale contro l'HCV. Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Negli ultimi anni è in progressivo aumento 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. 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. 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 nord e Napoli 3 sud (aree a maggiore prevalenza di infezioni da virus C e B) rispetto alle altre aree regionali. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati, specie in Asia orientale e nell'Africa sub sahariana, dalle aflatossine assunte con l'alimentazione, specialmente in caso di co-infezione da HBV, dall'emocromatosi, dal deficit di α -1-antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steato-epatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale.

Incidenza

³ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

L'epatocarcinoma, nei maschi, insieme al tumore polmonare ed a quello vescicale, è uno dei tre tumori che presentano tassi di incidenza in Campania più alti rispetto all'Italia; il numero di nuovi casi annui di epatocarcinoma in Italia è 31,6 per 100.000 maschi e 11,1 per 100.000 donne⁴ con un numero di cancri atteso nel 2019 di 12.600 casi (8.000 uomini e 4.600 donne). La Campania presenta un tasso di incidenza⁵ negli uomini di circa 10 punti percentuali in più rispetto all'Italia, pari al 41,2 per 100.000 maschi; nelle donne il tasso è di 16,6 per 100.000; il numero degli epatocarcinomi atteso in Campania nel 2019 è di 1.179 nuovi casi (782 uomini e 397 donne). In Italia l'andamento temporale dei tassi di incidenza⁶, nel periodo 2003/2014, è in decremento sia negli uomini che nelle donne, con una variazione annua rispettivamente di -1,1% e -1,7%; anche in Campania, nello stesso periodo di osservazione, si osserva un decremento annuo statisticamente significativo, sia nei maschi che nelle donne, rispettivamente - 2,16% e - 1,50%

Mortalità

Il tasso annuo di mortalità per tumore epatico è, in Italia, di 26,1 per 100.000 nei maschi e di 10 per 100.000 nelle donne² ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 9.702⁷ (6.369 maschi e 3.333 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 34,7 per 100.000 nei maschi e di 14,9 per 100.000 nelle donne³ con un numero di decessi rilevato nel 2015 di 964⁵ (639 maschi e 325 donne). L'andamento temporale dei tassi di mortalità in Italia⁴, nel periodo 2003/2014, mostra un decremento significativo sia nei maschi che nelle donne con diminuzioni annue rispettivamente di -0,6% e -1,5%; in Campania, nonostante i trend siano in diminuzione in entrambi i generi, i valori non sono statisticamente significativi: -0,54% annuo nei maschi e -0,2% nelle donne.

Sopravvivenza

⁴ Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁵ Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁶ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

⁷ Dati ISTAT 2015



La sopravvivenza in Italia per epatocarcinoma⁸ a 5 anni dalla diagnosi è pari al 20%, omogenea tra maschi e donne; in Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari al 18,5% in entrambi i generi.

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

⁸ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016



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).

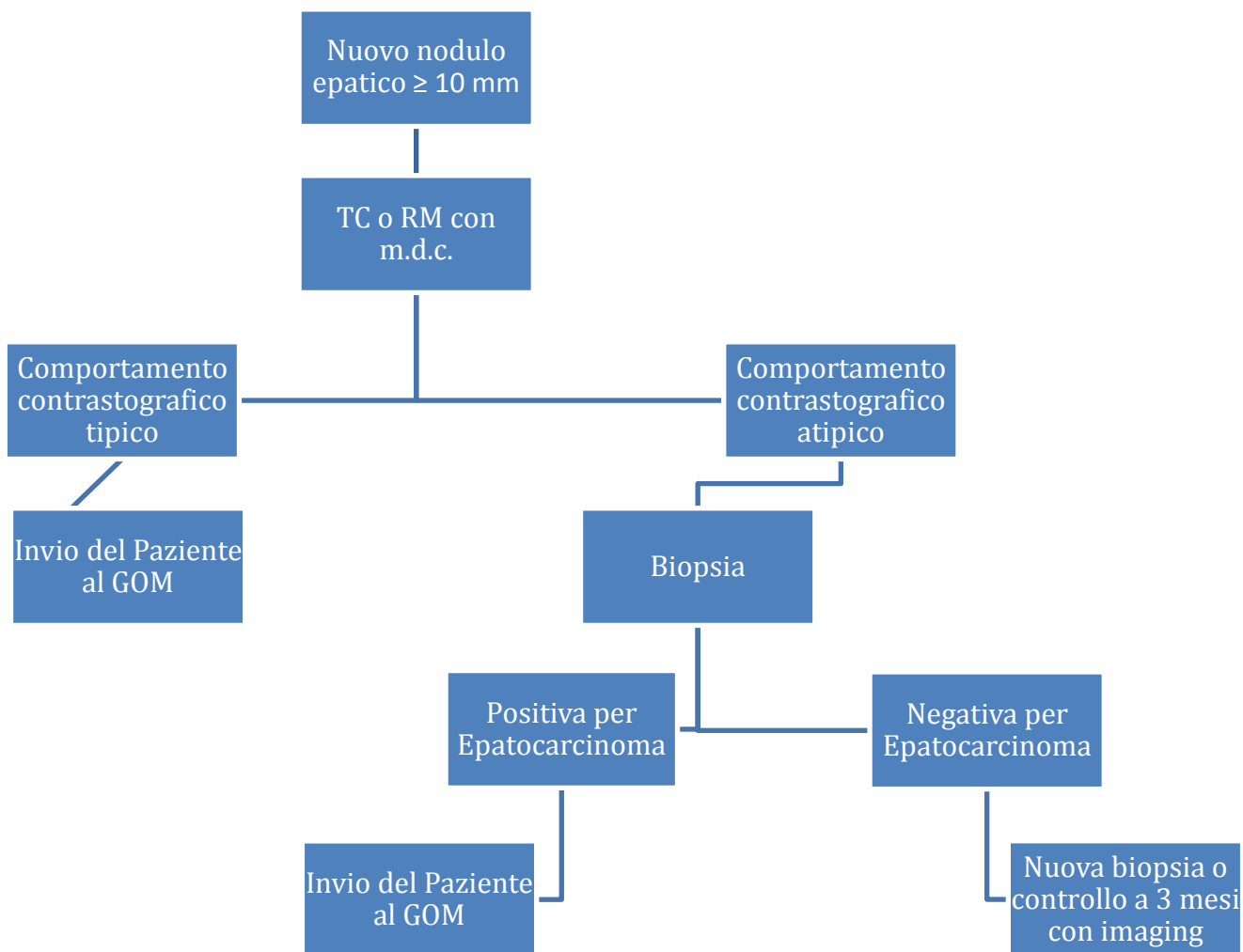
Qualora le tecniche di imaging – utilizzando la strategia sequenziale - non siano conclusive, il paziente deve essere sottoposto a biopsia epatica. Se l'esame istologico conferma la diagnosi di Epatocarcinoma il paziente verrà inviato al GOM di riferimento. In caso di negatività dell'esame istologico, 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 staditive 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 $\leq 50\%$	Multinodulare ed estensione $\leq 50\%$	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

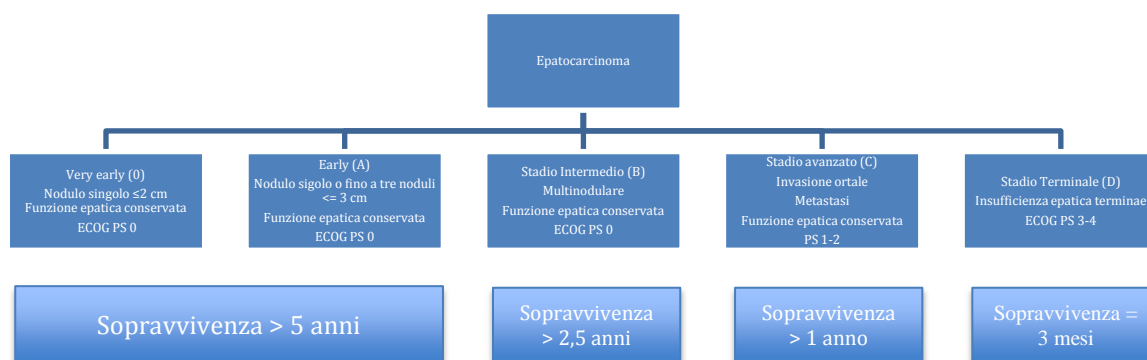
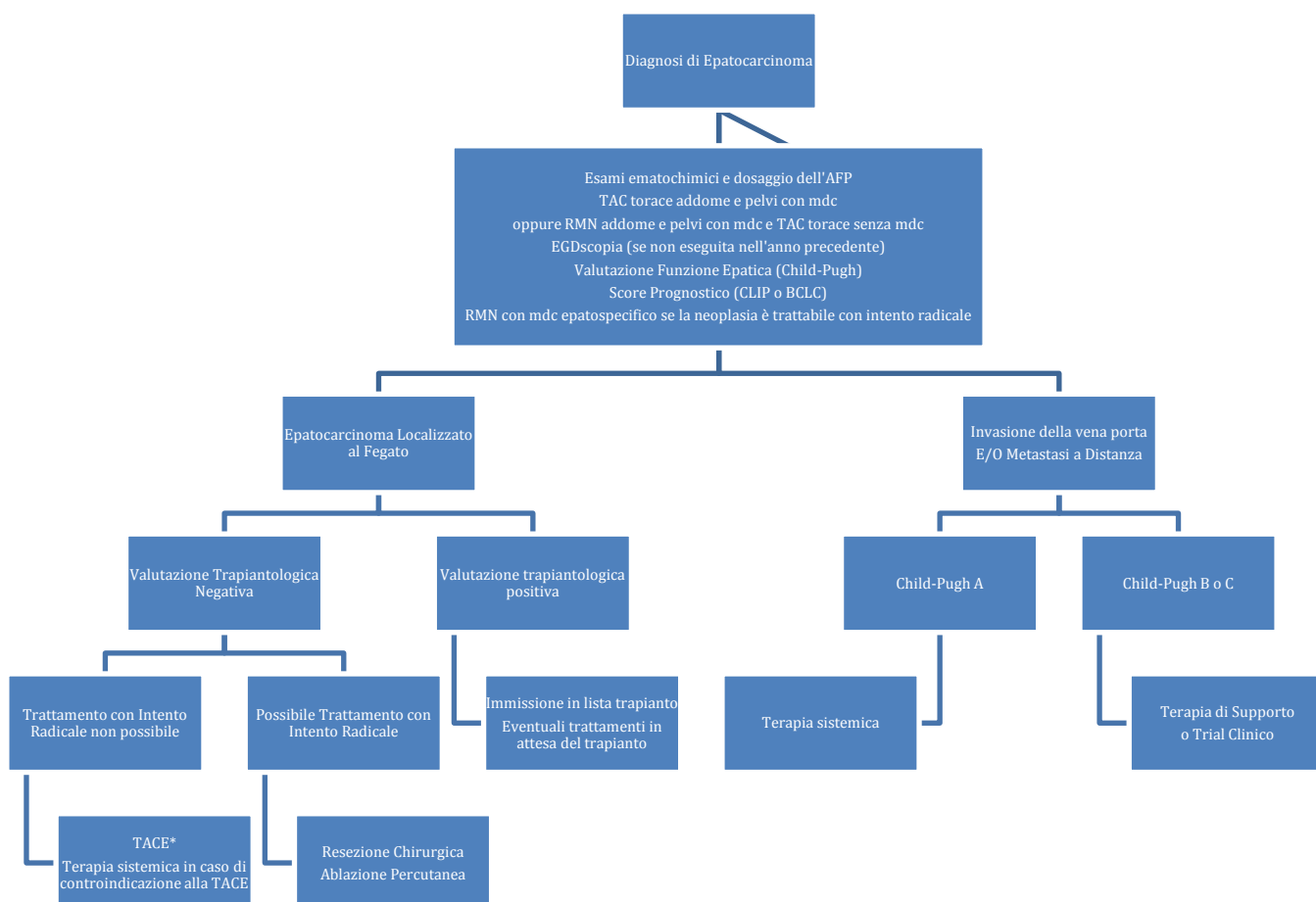


Figura 2. Percorso stadiativo/prognostico e terapeutico per pazienti con epatocarcinoma.





***TACE: Chemoembolizzazione**

PERCORSO TERAPEUTICO

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, l'ablazione in laparoscopia o la resezione sono i trattamenti di scelta.

Per l'epatocarcinoma di 2,1-3 cm la scelta tra chirurgia e termoablazione 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.

Il risultato dei trattamenti ablativi va effettuato con imaging con m.d.c. (TC o RMN) dopo circa 30 giorni dal trattamento. E' possibile un secondo approccio ablativo percutaneo in caso di necrosi parziale o piccoli residui attivi dopo la prima procedura, previa discussione in ambito GOM.

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, comorbilità, 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, calcolo volume residuo dopo resezione, test di ritenzione del verde indocianina, scintigrafia epatobiliare) 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 $\leq 60\%$.

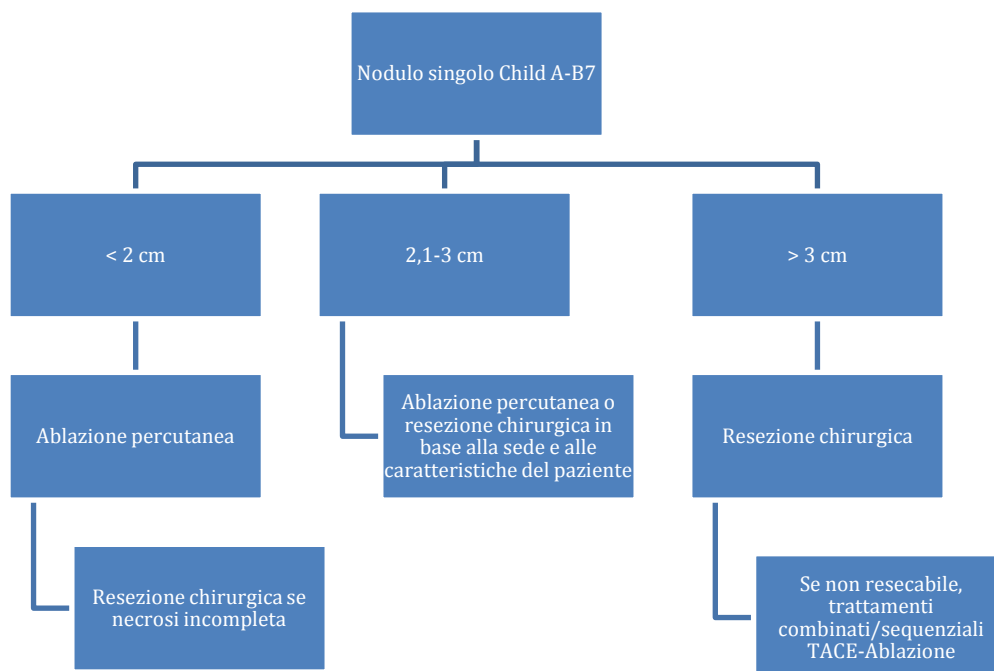
Epatocarcinoma oligonodulare

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.

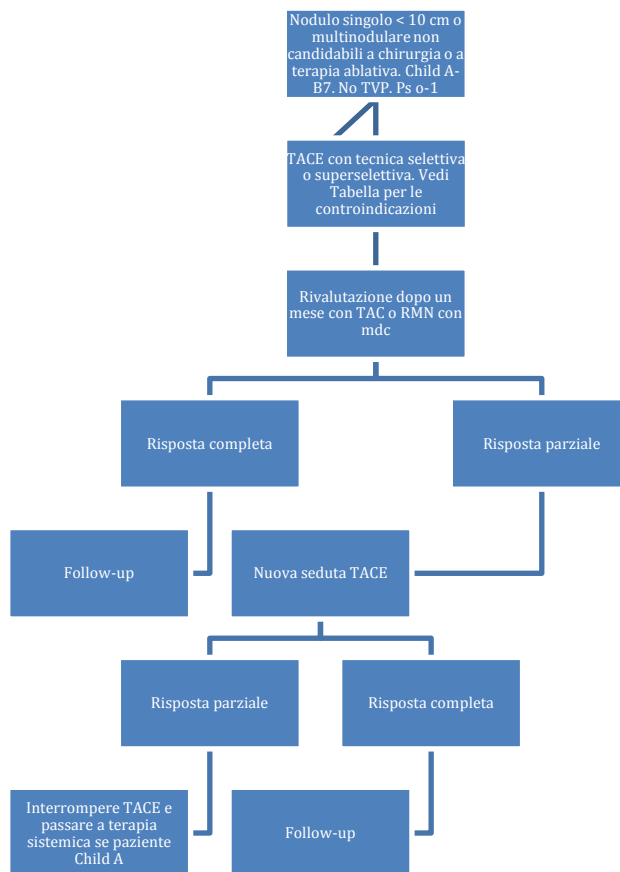
Tabella 5. Controindicazioni alla TACE

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 generalmente indicata per il trattamento dell'epatocarcinoma. Tuttavia, in casi accuratamente selezionati e solo su indicazione del GOM la TARE può essere impiegata come trattamento dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato (bridge therapy) o nei pazienti con HCC "borderline resectable" per sfruttare l'effetto di downstaging e di ipertrofia collaterale indotto dalla TARE.

Figura 7. 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 registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea. Il regorafenib è registrato e rimborsato per la terapia dei pazienti con epatocarcinoma che progrediscono dopo sorafenib. 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.

CONCLUSIONI

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 PER PAZIENTI CON PREGRESSO EPATOCARCINOMA

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.

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

- 9) Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255

<https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma>

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	B Daniele, F Ciardiello, C Guida, F. Izzo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Epatocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> - si auspica un coinvolgimento, già nel GOM, delle organizzazioni di pazienti (FAVO ed EPAC) per le prossime revisioni e per la definizione più precisa dei bisogni delle persone affette da patologia. - si suggerisce di identificare un percorso preciso ed omogeneo per tutti i PDTA riguardo il primo accesso e la tempistica di riunione GOM. - si suggerisce di utilizzare i criteri previsti nel DL 38/2010 per identificare in appropriatezza i percorsi di Cure Palliative domiciliari e/o accesso in Hospice - si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice
---------------------	---