



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

**SOCIETA'
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE**

Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

Certificata UNI EN ISO 9001:2008



Redatto il 15 Marzo 2012

Segreteria A.I.S.F.: Via Alfredo Catalani, 39 • 00199 ROMA • Tel. e Fax: (+39) 06.86399303

E-mail: info@webaisf.org • <http://www.webaisf.org>

Sede legale: Via G. Nicotera, 29 • 00195 ROMA • Cod. Fisc.: 97088670589



Il gruppo di Esperti sotto elencati

Luigi Bolondi
Matteo Cescon
Umberto Cillo
Massimo Colombo
Antonio Craxì
Fabio Farinati
Edoardo Giovanni Giannini
Rita Golfieri
Massimo Levrero
Fabio Piscaglia
Giovanni Raimondo
Franco Trevisani

insieme al **Comitato Coordinatore AISF**

Raffaele Bruno
Paolo Caraceni
Barbara Coco
Mirella Fraquelli
Giovanni Squadrito
Pierluigi Toniutto

hanno elaborato le **“RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON EPATOCARCINOMA.”**

Le raccomandazioni rappresentano una sintesi bilanciata delle evidenze attuali, valutando benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione, e saranno aggiornate annualmente in base all’evoluzione delle conoscenze, utilizzando la medesima metodologia, riportata più avanti.

I componenti del Comitato Coordinatore AISF e gli Esperti non hanno ricevuto alcun tipo di finanziamento, compenso, rimborso o qualsiasi altra forma di remunerazione diretta o indiretta per la stesura e la revisione del testo e hanno sottoscritto una dichiarazione di conflitto d’interessi che mette in evidenza ogni potenziale associazione (interessi finanziari, attribuzione di finanziamenti per la ricerca, partecipazione ad *“advisory board”*, incarichi di docenza ad eventi educazionali sponsorizzati) con aziende che abbiano interessi nella produzione di farmaci o materiali e strumenti diagnostici per la cura dell’epatocarcinoma. Sono stati applicati criteri di *“disclosure”* riconosciuti e comunemente impiegati a livello internazionale.

La lista dei componenti del Comitato Coordinatore AISF e degli Esperti è indicata nell’allegato 1 ed il loro conflitto d’interesse nell’allegato 2.

PREMESSA

In ottemperanza alle richieste derivanti dalle normative nazionali e regionali in tema di accreditamento istituzionale, questo documento propone raccomandazioni pratiche volte ad ottimizzare le risorse per gli atti assistenziali medico-chirurgici a cui sottoporre il paziente portatore - o con sospetto - di epatocarcinoma (HCC).

Il percorso prevede un'integrazione clinica ed organizzativa multidisciplinare, contestualizzata in realtà intra- o inter-aziendali e coordinate nell'ambito di una "rete assistenziale", che consenta di disporre di tutte le metodiche diagnostiche e le opzioni terapeutiche (compreso il trapianto di fegato) previste per una gestione ottimale del paziente con HCC. Infatti, le raccomandazioni fornite vanno intese come una guida gestionale pratica in circostanze nelle quali ci si avvalga di tutte le possibili risorse e terapie.

Infine, come principio generale, gli estensori di questo documento (da qui definiti Comitato) raccomandano che le indicazioni fornite vengano applicate da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti, comprendente epatologi, chirurghi, chirurghi trapiantologi, radiologi, radiologi interventisti, ecografisti ed anatomopatologi.

Obiettivi delle raccomandazioni

Garantire ai tutti pazienti che afferiscono ad una struttura sanitaria con sospetto o diagnosi di HCC:

1. Il percorso mirato all'inquadramento diagnostico ed alla stadiazione ritenuto più omogeneo ed efficace, considerando anche le risorse economiche disponibili.
2. La scelta terapeutica (o la combinazione terapeutica) migliore, in relazione alle caratteristiche cliniche generali del paziente ed allo stadio raggiunto dal tumore al momento della diagnosi.

Le raccomandazioni fornite si avvalgono delle più aggiornate linee guida per la gestione dell'HCC, adattate ad eventuali evidenze scientifiche rese disponibili successivamente alla promulgazione delle linee guida ed alla realtà gestionale ed esperienza clinica dei centri "esperti" Italiani. Sono anche riportati elementi probativi comparsi dopo la pubblicazione dei documenti base, allorché questi supportino le raccomandazioni basate su bassi/intermedi livelli di evidenza. Gli scostamenti dalle linee guida assunte come documento base (AASLD *Practice Guidelines* 2010) sono sistematicamente dettagliati e giustificati (vedi oltre).

La scelta delle AASLD *Practice Guidelines* 2010 è stata motivata dalle seguenti caratteristiche di tale documento:

1. è stato redatto da due esperti di fama internazionale
2. è stato rivisitato ed approvato da un Comitato per le Linee Guida formato da numerosi esperti statunitensi
3. richiama le linee guida originariamente proposte dall'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) nel 2002, aggiornandole sulla scorta delle evidenze acquisite successivamente
4. per molti temi si riconduce, più delle linee guida orientali, agli orientamenti culturali e gestionali pratici seguiti nel mondo occidentale.

Procedura seguita nella stesura del documento

Metodo adottato	Risultato
Ricerca, analisi e scelta delle linee guida da parte degli estensori iniziali del documento, componenti del <i>Bologna Liver Oncology Group</i> (BLOG).	Documento iniziale redatto sulla base di: 1. AASLD Practice Guidelines 2010: <i>Management of hepatocellular carcinoma: an update</i> [1]. 2. Percorso Assistenziale Interdisciplinare dell'Epatocarcinoma, operante presso il Dipartimento di Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna dell'Università di Bologna, redatto dal <i>Bologna Liver Oncology Group</i> (BLOG) 3. Altri documenti di riferimento generale: vedi voci bibliografiche 2-8

Metodo adottato	Risultato
Proposte di adattamenti da parte degli Esperti e del Comitato Coordinatore AISF	Documento revisionato
Re-analisi da parte degli Esperti	Documento approvato
Re-analisi ed approvazione da parte del Comitato Coordinatore AISF	Documento finale
Presentazione del documento ai soci AISF	Riunione Generale Annuale AISF (Febbraio 2012)
Pubblicazione in forma elettronica sul sito web AISF	Marzo 2012

Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

I livelli di evidenza e raccomandazione utilizzati nella stesura del documento sono stati redatti in accordo allo strumento stilato e recentemente aggiornato dall'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Level of Evidence* (Marzo 2009) (consultabile all'indirizzo elettronico: <http://www.cebm.net/>), riportati in Tabella.

Livello di evidenza e grado di raccomandazione secondo l'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Level of Evidence* sono stati applicati sia al documento base AASLD *Practice Guidelines* 2010 sia alle raccomandazioni AISF per la gestione dell'HCC.

Il tasso di concordanza fra i due operatori nell'assegnazione dei livelli di evidenza è risultato > 90%.

Livelli	Terapia/Prevenzione, Eziologia/Danno	Prognosi	Diagnosi	Diagnosi differenziale/sintomi studi di prevalenza	Analisi economiche e decisionali
1a	RS (con omogeneità) degli RCT	RS (con omogeneità) di studi di coorte iniziali; CDR validate in popolazioni differenti	RS (con omogeneità) di studi diagnostici di livello 1; CDR con studi 1b provenienti da differenti centri clinici	RS (con omogeneità) di studi di coorte prospettici	RS (con omogeneità) di studi economici di livello 1
1b	RCT individuali (con intervalli di confidenza stretti)	Studi di coorte iniziali con > 80% del follow-up; CDR validate in una singola popolazione	Studi di coorte di validazione con un buon reference standard o CDR testato in un centro clinico.	Studio di coorte prospettico con un adeguato follow up	Analisi basata su costi clinicamente sensati; revisioni sistematiche di evidenza che includano analisi di sensitività multimodali
1c	Studi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none" [^]	Serie di casi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none" [^]	SpPins e SnNouts ^o assoluti	Serie di casi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none"	Analisi di migliore o peggiore scenario
2a	RS (con omogeneità) di studi di coorte	RS (con omogeneità) di studi di coorte retrospettivi o con un gruppo non controllato in un RCT	RS (con omogeneità) di studio diagnostici di livello >2	RS (con omogeneità) di studi 2b o studi con evidenza maggiore	RS (con omogeneità) di studi economici di livello >2
2b	Studi individuali di coorte (inclusi RCT di bassa qualità es. con follow-up < 80%)	Studi di coorte retrospettivi o follow up di controlli non trattati in un RCT; Derivati da CDR [†] o sample parziali validati	Studi di coorte esplorativi con un buon reference standard; CDR dopo derivazione o validate solo su campioni o databases parziali	Studi coorte retrospettivi o con follow up inadeguati	Analisi basata su costi o alternative clinicamente sensibili; revisioni di evidenza o singoli studi; inclusa un'analisi di sensitività multimodali



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

Livelli	Terapia/Prevenzione, Eziologia/Danno	Prognosi	Diagnosi	Diagnosi differenziale/sintomi studi di prevalenza	Analisi economiche e decisionali
2c	Ricerca di risultato; studi ecologici	Ricerca di risultato		Studi ecologici	Audit o ricerca di risultato
3a	RS (con omogeneità) di studi caso-controllo		RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità	RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità	RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità
3b	Studi caso controllo individuali		Studi non-consecutivi; in cui il reference standard non sia stato applicato omogeneamente	Studi non-consecutivi o popolazioni molto limitate	Analisi basata su alternative o costi limitati stime dei dati di bassa qualità ma che includano analisi di sensitività che incorporano le variazioni clinicamente rilevanti
4	Serie di casi (coorti o studi caso controllo di bassa qualità)	Serie di casi (e studi prognostici di bassa qualità)	Studi caso-controllo, reference standard di scarsa qualità o non indipendente	Serie di casi o reference standard inadeguati o rimpiazzati da altri	Analisi senza analisi di sensitività
5	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base "	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

RCT: randomized clinical trial; RS: systematic review; CDR: clinical decision rules; °SpPins: test con alta Specificità, se Positivo ("rule in") conferma la diagnosi; °SnNouts: test con alta Sensibilità, se Negativo ("rule out") esclude la diagnosi; ^ "All or none": studi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi.

Gradi di Raccomandazione	
A	Studi livello 1, omogenei
B	Studi livello 2 o 3, omogenei o estrapolati da studi di livello 1
C	Studi livello 4 o estrapolati da studi livello 2 o 3
D	Studi livello 4 o 5 o studi di ogni livello con risultati non affidabili o non conclusivi

CENNI EPIDEMIOLOGICI

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

Fonte: Registro AIRTUM: I tumori in Italia, rapporti 2009 e 2011 [2].

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

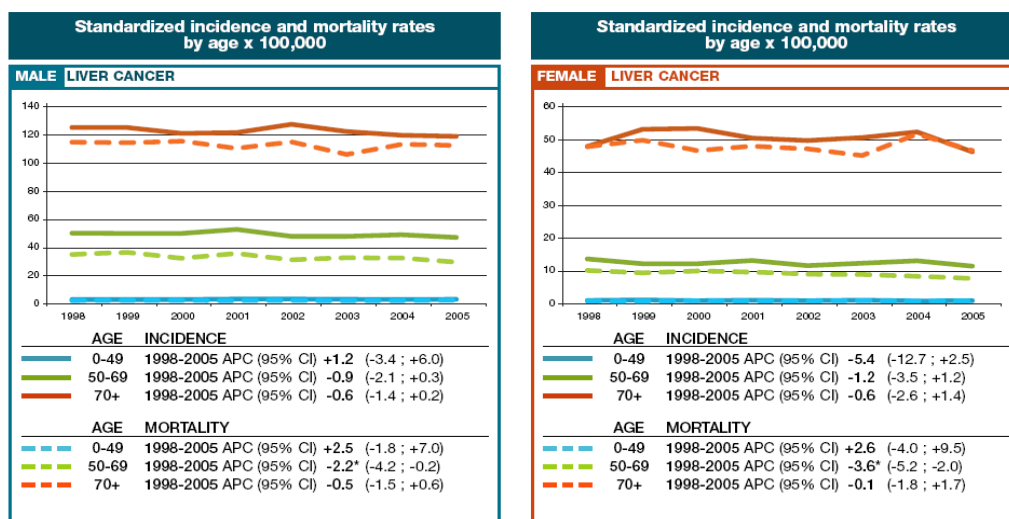
Rischio di diagnosi di HCC nel corso della vita (fino a 74 anni):

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

Mortalità del tumore primitivo del fegato (aggiornato 2009):

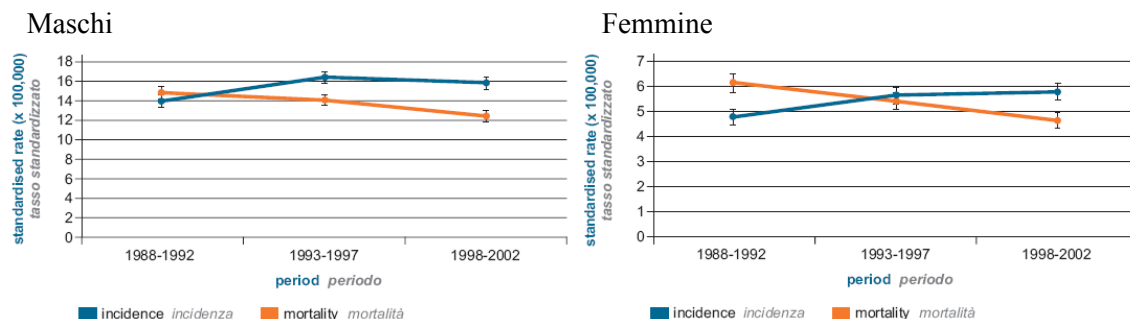
- 5^a causa mortis per i maschi, 3^a causa nella fascia d'età 50-69
- 7^a causa mortis per le femmine (4.5% delle cause neoplastiche).

Incidenza e mortalità nelle diverse età:



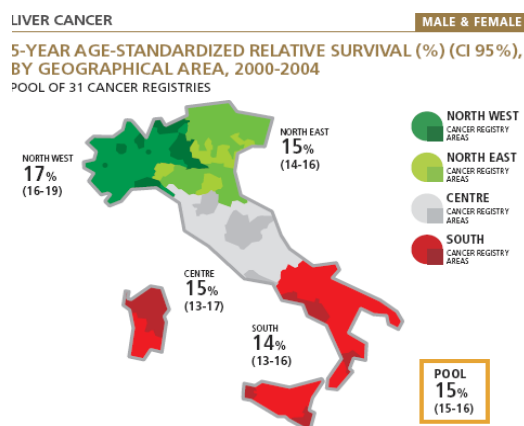
Secondo una recente stima basata su diversi fattori, tra cui il rapporto WHO, nel 2009 in Italia il tasso di mortalità aggiustata per età riferibile ad HCC è stato 4/100 000 nel maschio e 1/100 000 nella donna, con una riduzione rispetto al 2000 del 34% e del 41%, rispettivamente [3].

Rapporto incidenza/mortalità:



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*).



Eziologia

Nella maggioranza dei casi, l'HCC compare in un fegato affetto da cirrosi epatica e, pertanto, i fattori eziologici delle due patologie coincidono largamente.

Su scala mondiale, le cause più frequenti sono, in ordine decrescente,

- l'infezione da virus dell'epatite B (HBV)
- l'infezione da virus dell'epatite C (HCV)
- l'abuso alcolico
- le cause metaboliche, quali diabete ed obesità [4].

Inoltre, nelle aree geografiche in via di sviluppo, la contaminazione delle derrate alimentari (soprattutto i prodotti agricoli conservati in contenitori) da parte dell'aflatossina B (micotossina prodotta dagli *Aspergilli flavus* e *fumigatus*) gioca un ruolo importante come cofattore nella carcinogenesi da HBV.

Nel nostro Paese, la causa più frequente di HCC nel periodo 2002-2008 è stata, secondo il database ITA.LI.CA (che raccoglie i casi osservati consecutivamente e seguiti da 11 centri italiani), l'infezione da HCV (49%), seguita dall'abuso alcolico (21%), dalla combinazione di virus dell'epatite con alcol (12%) e dall'infezione isolata da HBV (11%) [5].



**ELEMENTI CHIAVE DELLA GESTIONE ASSISTENZIALE DELL'HCC
RACCOMANDATA DA AISF**

SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO DI HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
I pazienti a rischio di sviluppo di HCC dovrebbero essere inseriti in programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce del tumore		Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (1a,A)
Sono considerati meritevoli di sorveglianza le categorie di pazienti elencate nella Tab. 3 delle linee guida AASLD	<p>1) Il livello minimo di incidenza annua di HCC che permette di raggiungere un accettabile rapporto costo/efficacia della sorveglianza è pari a 0.2% nei casi con epatite cronica e 1.5% nei pazienti cirrotici. [1]</p> <p>2) In relazione al rischio di sviluppo di HCC, un adeguato rapporto costo/efficacia viene quindi raggiunto da tutti i pazienti con cirrosi e da alcune categorie di pazienti con epatite cronica da HBV ed HCV. [1]</p> <p>3) La sorveglianza dei pazienti con cirrosi avanzata (classe C di Child-Pugh) e non inseriti nella lista d'attesa per trapianto di fegato non comporta un miglioramento significativo della sopravvivenza. [6]</p>	Sono considerati a rischio e meritevoli di sorveglianza le categorie di pazienti elencate nella Scheda 1 . (1b,A)
I pazienti con cirrosi epatica che hanno eradicato l'infezione HCV con trattamento antivirale dovrebbero continuare la sorveglianza.		Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale
I pazienti che a seguito del trattamento antivirale hanno eradicato l'infezione HCV prima dello sviluppo di cirrosi hanno un rischio di HCC molto basso e non richiedono una sorveglianza.	Fra questi pazienti, esistono alcuni soggetti nei quali la propensione allo sviluppo di HCC resta comunque piuttosto elevata, per la presenza di fattori addizionali di rischio.	I pazienti di questa categoria meritevoli di sorveglianza sono indicati nella Scheda 1 (5,D).
I pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato devono essere sottoposti a sorveglianza		Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (5,D).

...segue		
SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO DI HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p>La sorveglianza deve basarsi sull'impiego della ecografia epatica, ripetuta periodicamente</p>	<p>1) Il risultato dell'ecografia epatica è fortemente condizionato dall'esperienza dell'operatore e dalle caratteristiche del paziente (massa corporea, gas intestinali, ascite, malformazioni toraco-addominali, capacità di collaborare, trama grossolana del fegato cirrotico) [7].</p> <p>2) I pazienti in lista d'attesa per trapianto sono una netta minoranza dei pazienti a rischio di HCC. Inoltre, per essi sono state investite molte risorse economico-sanitarie e per molti di loro è prevedibile un periodo di sorveglianza pre-trapianto breve (<12 mesi) [7].</p>	<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (2a,B).</p> <p>L'ecografia dovrebbe essere eseguita sempre da un operatore medico esperto di ecografia epatica [7] (5, grado D).</p> <p>Nel caso in cui le difficoltà tecniche non consentano una adeguata esplorazione dell'organo, il referto dovrà segnalare l'inadeguatezza dell'indagine. Essa dovrà essere integrata /sostituita con TC o RM, in quanto l'ecografia perde il ruolo di test di sorveglianza "adeguato" [7-9] (5,D).</p> <p>Nel paziente in attesa di trapianto di fegato e con ecostruttura del fegato fortemente sovvertita (aspetto "grossolano") e di difficile interpretazione ecografica è indicato la ripetizione semestrale di TC o RM, metodiche che offrirebbero un migliore rapporto costo-efficacia, limitatamente a <u>questo sottogruppo</u> di pazienti [7] (5,D).</p>
<p>L'alfa-fetoproteina (AFP) non è un test efficace per la sorveglianza, così come non lo è la DCP (o PIVKA II).</p>	<p>1) Rispetto all'ecografia, la combinazione ecografia + AFP aumenta la sensibilità del 6-8%, a prezzo però di un raddoppiamento dei risultati <u>falsi positivi</u> e <u>del costo</u> di ogni piccolo HCC diagnosticato [10, 11].</p> <p>2) Anche gli altri marcatori oncologici sierici oggi disponibili non hanno, come test di sorveglianza, caratteristiche operative e/o accuratezza diagnostica adeguate per giustificarne l'uso da soli o in associazione all'ecografia [1].</p> <p>3) Le linee guida orientali suggeriscono di utilizzare nella sorveglianza anche i marcatori sierologici (AFP e PIVKA II) [9, 12].</p>	<p>Nonostante la difformità di suggerimenti riscontrabile nelle diverse linee guida disponibili, ci si allinea con la posizione suggerita dalle linee guida AASLD 2010, al fine di ottenere un migliore rapporto costo/efficacia della sorveglianza (2b,B)</p>

<i>...segue</i>		
SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO DI HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
L'intervallo di sorveglianza dovrebbe essere di 6 mesi	<p>1) Una meta-regressione degli studi di coorte conferma la superiorità della sorveglianza semestrale rispetto a quella annuale in termini di stadio del tumore alla diagnosi. [10]</p> <p>2) Le analisi di costo/efficacia disponibili suggeriscono di attenersi ad un programma semestrale nel paziente con cirrosi, indipendentemente dalla eziologia. [13]</p> <p>3) Uno studio multicentrico retrospettivo rileva che uno stadio più precoce si traduce in un aumento della sopravvivenza (anche dopo aggiustamento per il “lead time” bias) nei pazienti sorvegliati ogni 6 mesi rispetto quelli sorvegliati annualmente. [14]</p> <p>4) Lo studio multicentrico prospettico GRETCH indica che, nei pazienti con cirrosi (prevalentemente HCV ed alcolica), l'accorciamento a 3 mesi dell'intervallo di sorveglianza non comporta vantaggi rispetto al programma semestrale in termini di: a) incidenza cumulativa di HCC diagnosticato a dimensioni ≤ 3 cm o ≤ 2 cm; b) accesso ai trattamenti; c) mortalità da cause epatiche [15]. Nello stesso studio, l'incidenza cumulativa quinquennale di HCC non è risultata diversa nei due gruppi, mentre quella delle lesioni focali epatiche in genere era superiore nel gruppo sorvegliato ogni 3 mesi. Tale squilibrio suggerisce che il costo necessario per diagnosticare un HCC è stato maggiore utilizzando la sorveglianza trimestrale.</p>	<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (2a,B).</p> <p>La sorveglianza trimestrale non è raccomandata, in quanto non sembra offrire alcun vantaggio prognostico al paziente e può peggiorare il rapporto costo-efficacia della procedura (1b, A)</p>
Tale intervallo non deve essere accorciato nei pazienti a più alto rischio di sviluppo di HCC	Le linee guida orientali propongono di abbreviare l'intervallo a 3-4 mesi nei pazienti a rischio molto elevato di sviluppo di HCC [8, 9, 12]. Questo atteggiamento sarebbe giustificato dalla considerazione che il rapporto costo/efficacia migliora all'aumentare dell'incidenza della patologia in sorveglianza. Tuttavia, non esistono studi di confronto fra sorveglianza trimestrale e semestrale del paziente “ad alto rischio”, in merito al rapporto costo/efficacia.	Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (5,D).

<p>POLITICA DI RICHIAMO DEL PAZIENTE CIRROTICO IN CUI LA SORVEGLIANZA ABBAIA DOCUMENTATO LA COMPARSA DI UN NODULO EPATICO</p>		
<p>Raccomandazioni originali AASLD 2010</p>	<p>Commenti</p>	<p>Adattamenti AISF</p>
<p>Ogni nodulo non presente alla precedente ecografia va considerato come un reperto anormale che impone l'attivazione della "politica di richiamo".</p>		<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (2b,A)</p>
<p>La "politica di richiamo", diversifica le modalità di diagnosi del nodulo in relazione alle sue dimensioni, come illustrato nella Fig. 1 delle linee guida AASLD.</p>	<p>1) Si precisa che la "politica di richiamo" ed i criteri diagnostici in essa previsti dalle linee Guida AASLD sono considerati validi solo per i pazienti con cirrosi epatica o con epatite cronica HBsAg+ nei quali il nodulo venga rilevato <u>in corso di sorveglianza</u>.</p> <p>2) Un problema particolare si pone nei casi in cui, nel medesimo controllo ecografico, viene posta la diagnosi di cirrosi e viene documentata la presenza di una o più lesioni focali.</p>	<p>Nel paziente non cirrotico, la probabilità "a priori" che una lesione nodulare del fegato sia un HCC non è nota con precisione, ma risulta minore rispetto al paziente cirrotico. Pertanto, in assenza di cirrosi, la diagnosi di HCC si fonda sempre sull'accertamento biotipico (3b, B).</p> <p>Nel caso di riscontro contemporaneo di epatopatia cronica e lesione focale, il Comitato ritiene che possano restare validi i criteri diagnostici utilizzati per un nodulo rilevato in corso di sorveglianza ecografica, purché il paziente appartenga ad una delle categorie ad elevato rischio di HCC (vedi scheda 1).</p>
<p>L'AFP non dovrebbe essere utilizzata come test "diagnostico" per l'HCC, in quanto una sua elevazione può essere osservata anche in altre condizioni neoplastiche e non neoplastiche.</p>	<p>Le linee guida asiatiche considerano diagnostico per HCC un valore di AFP >400 ng/ml, purché osservato in un contesto clinico adeguato di cirrosi o epatite cronica. [8, 12]</p>	<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (3b,B)</p>

<i>...segue</i> POLITICA DI RICHIAMO DEL PAZIENTE CIRROTICO IN CUI LA SORVEGLIANZA ABBAIA DOCUMENTATO LA COMPARSA DI UN NODULO EPATICO		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p>Nel paziente cirrotico l'HCC può essere diagnosticato in modo non invasivo mediante studio contrastografico con tecniche radiologiche di diagnosi per immagini (TC o RM dinamica multifasica).</p> <p>Lo studio radiologico deve sempre prevedere una valutazione della lesione nelle 4 fasi: pre-contrasto, fase arteriosa, fase venosa, fase tardiva.</p>	<p>1) Le apparecchiature radiologiche ed ecografiche devono possedere alcuni requisiti minimi per considerarle adatte alla rilevazione e caratterizzazione delle lesioni focali del fegato. [7]</p> <p>2) Anche l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può consentire la diagnosi di HCC [8, 16].</p>	<p>La CEUS può essere impiegata come metodica di diagnosi in caso di sospetto HCC insorto in un fegato cirrotico, [16-18] purché sia effettuata da personale esperto (1b,A).</p> <p>Il Comitato ritiene che l'iconografia radiologica acquisita in altra sede dovrebbe essere sempre rivalutata da un radiologo esperto di patologia epatica del Centro presso il quale il paziente sarà trattato (5,D).</p>
<p>Nelle diverse tecniche contrastografiche, la presenza di ipervascolarizzazione in fase arteriosa ("wash-in"), seguita da ipovascolarizzazione in fase portale e/o tardiva ("wash-out"), è altamente specifica di HCC.</p>	<p>La RM multifasica offre altri elementi che confortano la diagnosi di HCC (ma che non permettono di porla): a) iperintensità in T2 e in studio di "diffusione"; b) aspetto "a mosaico"; c) soprattutto, ipointensità in fase epato-biliare nel caso di impiego di mezzo di contrasto epatospecifico [7].</p>	<p>La RM multifasica, soprattutto quando impiega un mezzo di contrasto epatospecifico, può fornire alcuni elementi indicativi di malignità che le altre metodiche non possono cogliere (1a,A). Tuttavia, il Comitato ribadisce che la diagnosi non invasiva di HCC resta basata sul profilo contrastografico, nelle diverse fasi vascolari, tipico dell'HCC (wash-in in fase arteriosa seguito da wash-out in fase portale-tardiva) in TC, RM o CEUS (2b, B).</p>
<p>In caso di primo riscontro di lesione focale < 1 cm, va attivata una sorveglianza ecografica trimestrale o semestrale. Se la lesione cresce, superando il centimetro, procedere come da schema proposto per tali noduli. Se la lesione non cresce nei successivi 2 anni, ritornare alla sorveglianza semestrale</p>	<p>1) Esistono piccoli HCC con alta velocità di crescita (tempo di raddoppiamento del volume tumorale intorno ai 30 giorni) [19].</p> <p>2) Lo scopo della sorveglianza è quello di diagnosticare l'HCC con diametro < 2 cm, in quanto il rischio di invasione microvascolare e di lesioni satelliti è molto basso per tali lesioni. [20-22]</p>	<p>Nei pazienti con primo riscontro di un nodulo < 1 cm va attivata una sorveglianza ecografica con intervallo trimestrale (5,D).</p>

...segue

POLITICA DI RICHIAMO DEL PAZIENTE CIRROTICO IN CUI LA SORVEGLIANZA ABBAIA DOCUMENTATO LA COMPARSA DI UN NODULO EPATICO

Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p>In caso di riscontro di lesione focale ≥ 1 cm, effettuare uno studio con TC quadrafasica o RM multifasica. Se la lesione presenta un aspetto caratteristico e un profilo contrastografico tipico (wash-in seguito da wash-out) la lesione deve essere trattata come HCC. Se l'aspetto non è caratteristico o il profilo vascolare non è tipico, effettuare un secondo studio contrastografico con la metodica radiologica alternativa, oppure eseguire una biopsia della lesione (1b,A).</p>	<p>1) La CEUS può consentire la diagnosi di HCC [20-22]. L'aspetto di wash-in seguito da wash-out può corrispondere in una ristretta minoranza di casi ($< 2\%$) ad un colangiocarcinoma [23].</p> <p>2) La RM multifasica ha maggiore sensibilità rispetto a tutte le altre metodiche di diagnosi per immagini per le lesioni < 2 cm [7, 24-27]. Pertanto, la RM ha una migliore capacità di identificare le piccole lesioni rispetto alle altre metodiche di diagnosi per immagini (vedi oltre)</p> <p>3) Crescenti evidenze indicano che la RM multifasica con mezzo di contrasto epatospecifico è superiore a CEUS e TC multifasica in termini di sensibilità ed accuratezza diagnostica per il piccolo HCC, soprattutto se "ipovascolare" [28, 29]</p>	<p>La CEUS può essere impiegata come metodica di diagnosi per immagini (1b,A).</p> <p>In caso di lesione con wash-in seguito da un wash-out molto precoce (< 60 secondi) e marcato va preso in considerazione il sospetto di colangiocarcinoma [30]. Tuttavia, non esistono studi specificamente mirati a tale valutazione per noduli su cirrosi. I dati in pazienti non cirrotici suggeriscono che una diagnosi differenziale è possibile in un discreto numero di casi [31] (5,D).</p> <p>La RM multifasica è superiore alla TC nella stadiazione intraepatica del tumore, (2b,A).</p> <p>Tuttavia, la minore diffusione di apparecchiature RM adatte e la maggior durata dell'acquisizione delle immagini rispetto alla TC ne limitano l'applicabilità nella pratica clinica (vedi anche paragrafo stadiazione).</p> <p>Il Comitato propone la politica di richiamo riportata nella Scheda 2</p>
<p>La biopsia di un piccolo nodulo deve essere valutata da un anatomo-patologo esperto (nella diagnostica delle lesioni focali epatiche), e la valutazione deve avvalersi, se necessario, dei marcatori tissutali disponibili per migliorare l'accuratezza diagnostica.</p>		<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (5,D).</p>
<p>Se la biopsia è negativa per HCC, la lesione deve essere seguita con sorveglianza trimestrale o semestrale. Se la lesione cresce, ma resta atipica per HCC, ripetere biopsia.</p>		<p>Il Comitato suggerisce di attivare una sorveglianza ecografica trimestrale. Si concorda con la ripetizione della biopsia in caso di crescita di lesione atipica. (5,D)</p>

STADIAZIONE DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p>Per la stadiazione del paziente con HCC è necessario disporre di un sistema che consideri, oltre allo stadio del tumore, la funzione epatica residua e le condizioni cliniche generali. Inoltre, dovrebbe essere considerato anche l'impatto del trattamento sull'aspettativa di vita.</p> <p>Ad oggi, l'unico sistema di stadiazione comprensivo di tutti questi aspetti è il sistema BCLC (1b,A). che è riportato in Scheda 3.</p>	<p>1) Non esiste ad oggi un sistema stadiativo ottimale ed universalmente accettato, in quanto ogni sistema offre informazioni prognostiche tanto migliori quanto più la composizione della popolazione in cui viene applicato si avvicina a quella nella quale è stato costruito.</p> <p>A titolo di esempio, per i pazienti occidentali BCLC e CLIP (sistemi di origine europea) risultano più accurati dei sistemi originati da casistiche orientali, e viceversa. Inoltre, il CLIP (o sistemi da esso derivati, quali il CLIP-PS) appare più efficiente del BCLC nelle serie in cui prevalgono pazienti con tumore intermedio ed avanzato, mentre il BCLC è superiore al CLIP per popolazioni in cui prevalgono neoplasie meno avanzate. [32]</p> <p>2) Il dosaggio dell'AFP può essere utile per una valutazione prognostica (è una variabile del CLIP), della risposta al trattamento locoregionale nei casi in cui i valori pre-trattamento siano superiori a 200-400 ng/mL, e del rischio di rimozione dalla lista trapianto [6, 33-39]</p>	<p>Il dosaggio dell'AFP può fornire utili indicazioni prognostiche, soprattutto nei soggetti con valori elevati ed in particolari momenti della gestione dell'HCC (valutazione della risposta alle terapie locoregionali, probabilità di rimozione dalla lista di trapianto) e nei pazienti con valori progressivamente crescenti (2b,B).</p> <p>Tuttavia, il Comitato ritiene che le evidenze attualmente disponibili non consentano di impiegare questo marcatore nel processo decisionale riguardante la scelta terapeutica.</p>
<p>Le linee guida AASLD non suggeriscono specificamente la modalità da utilizzare per definire la massa neoplastica globale e per ricercare metastasi extraepatiche (stadiazione).</p>	<p>1) La stadiazione dell'HCC deve basarsi su tecniche di diagnosi per immagini "panoramiche", quali TC ed RM. Pertanto, l'ecografia non è utilizzabile per questo scopo. [7]</p> <p>2) La RM è preferibile alla TC, in quanto possiede una sensibilità superiore per lesioni epatiche < 2 cm. [7, 24-29]</p> <p>3) La PET non risulta utile nella stadiazione dell'HCC, in quanto ha un potere di risoluzione inferiore alle altre metodiche diagnostiche e una certa quota di HCC (forme ben differenziate) non presenta un'umentata captazione di glucosio rispetto al tessuto circostante. [7]</p> <p>4) Nel paziente con HCC, la presenza di varici esofagee è un predittore indipendente di mortalità [40].</p>	<p>La valutazione dell'estensione intraepatica del tumore deve essere effettuata preferenzialmente con RM epatica in quanto metodica più accurata della TC, seppure più costosa (4,C).</p> <p>Un ulteriore vantaggio derivante dall'impiego della RM è l'assenza di radioesposizione, aspetto particolarmente rilevante nel caso in cui si prevedono controlli frequenti con metodiche di imaging "pesanti".</p> <p>Tuttavia, il Comitato suggerisce l'impiego della TC come indagine di prima linea qualora il ricorso alla RM ritardi il completamento dell'iter diagnostico e la stadiazione, stante la minore diffusione di apparecchiature adeguate e, nelle sedi in cui la RM disponibile, la minore accessibilità a tale metodica.</p>



...segue		
STADIAZIONE DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
		<p>Può risultare preferibile la TC anche nel paziente claustrofobico o incapace di mantenere una prolungata apnea (5,D).</p> <p>Qualora il paziente sia candidabile a trattamenti chirurgici o con un tumore oltre i criteri di Milano già all'ecografia di base, la stadiazione dovrebbe sempre includere una TC toracica (4, C). Tale accertamento può essere facoltativo nel caso di pazienti con singolo tumore < 2 cm (alla TC o RM addominale) candidati alla chirurgia resettiva, stante la bassissima probabilità di metastasi a distanza.</p> <p>I requisiti tecnologici minimi e le procedure per un'adeguata esecuzione di TC ed RM sono riportati nella scheda 4</p> <p>La valutazione del paziente con HCC e cirrosi dovrebbe prevedere anche la definizione del rischio emorragico associato ad ipertensione portale mediante effettuazione di esofago-gastro-duodenoscopia (4,C).</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p>Il principale vantaggio del sistema di stadiazione BCLC è rappresentato dal fatto che esso suggerisce la modalità di trattamento in relazione allo stadio del tumore e fornisce una stima dell'aspettativa di vita basata sui tassi di risposta ai vari trattamenti derivati dalla letteratura.</p>	<p>1) Il principale limite del BCLC, inteso come sistema di scelta terapeutica, è la sua rigidità decisionale: alcuni fattori prognostici vengono infatti assunti come controindicazioni e, contrariamente ad altre linee guida terapeutiche [8], non vengono proposte soluzioni alternative per ogni singolo stadio.</p> <p>2) Lo stadio BCLC B (intermedio) include una popolazione molto eterogenea sia in termini di riserva funzionale epatica che di massa tumorale.</p> <p>3) Secondo il sistema BCLC, un paziente ricade inevitabilmente nello stadio C (avanzato) se presenta un Performance Status (PS) = 1, condizione che, secondo la definizione fornita dall'ECOG, identifica un soggetto <i>“non in grado di svolgere un esercizio strenuo, ma capace di compiere tutte le attività della normale vita quotidiana”</i>.</p> <p>4) Lo stadio BCLC D include anche pazienti con tumore macroscopicamente precoce, ma con grave scompenso epatico (classe di Child-Pugh C). Questa categoria di pazienti è quella che trae il maggior beneficio dal trapianto [41-43]</p> <p>5) L'algoritmo terapeutico BCLC fornisce indicazioni relative alla terapia di prima linea, non dando informazioni sulla opportunità di ritrattamento o trattamenti combinati/sequenziali, estremamente frequenti nella pratica clinica.</p>	<p>Il BCLC va considerato come un “indicatore generico” della scelta terapeutica. Questa deve sempre tenere conto anche degli elementi clinici individuali e degli aspetti organizzativi considerati nell'ambito di una valutazione multidisciplinare. Tale valutazione può giungere a suggerire anche trattamenti combinati e/o sequenziali (5,D).</p> <p>Qualora le terapie convenzionali presentino controindicazioni o abbiano fallito, si dovrà considerare la possibilità di inserire il paziente in eventuali protocolli terapeutici sperimentali, in atto presso il proprio centro o in altre sedi (5,D).</p> <p>Ai fini terapeutici, il paziente con HCC non dovrebbe essere considerato come portatore di un tumore in stadio “avanzato” (BCLC C) allorché <u>l'unico</u> parametro che non rispetti i criteri BCLC previsti negli stadi precedenti sia un PS = 1 (5,D).</p> <p>Nel paziente in stadio BCLC superiore ad A ma con “HCC precoce” (entro i CM) va sempre considerata, quando possibile, l'opzione trapiantologia.</p>

...segue		
TRATTAMENTO DELL’HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Resezione chirurgica		
<p>I pazienti con una lesione singola possono fruire della resezione se non sono cirrotici o, quando cirrotici, se non presentano ipertensione portale (HVPG \leq 10 mmHg) e hanno normale bilirubinemia (1b,A).</p>	<p>1) Esistono solide evidenze (alcune delle quali prodotte da gruppi chirurgici italiani) sul fatto che la resezione epatica può essere effettuata con successo anche in pazienti con ipertensione portale e con lesioni epatiche multiple, purché adeguatamente selezionati [44, 45].</p> <p>2) La dimensione del nodulo (“HCC unico grande”) ha un impatto prognostico minore nella resezione rispetto alle altre terapie loco-regionali non chirurgiche [46-50].</p> <p>3) La resezione dell’HCC per via laparoscopica è ormai pratica diffusa in diverse istituzioni di alta specialità. Nel cirrotico, la resezione laparoscopica, rispetto alla resezione tradizionale, ottiene la stessa radicalità oncologica con una minore morbilità e minori costi [51, 52].</p> <p>4) Esistono in letteratura alcuni studi che riportano sopravvivenze superiori al 20-30% a 5 anni in casi selezionati di soggetti con HCC ed invasione vascolare periferica (rami portali di II e III ordine) [46, 53-56]</p> <p>5) Il paziente con HCC insorto su fegato non cirrotico presenta sovente un tumore di grosse dimensioni (mediamente intorno agli 8 cm) ma tollera ampie mutilazioni chirurgiche del parenchima epatico [57].</p>	<p>Un esempio di protocollo di selezione dei potenziali candidati alla resezione epatica, derivato da un’ampia casistica, è quello adottato dal BLOG: esso si basa sui valori del MELD (\leq 10) e della sodiemia e sull’entità della mutilazione epatica prevista per la radicalità chirurgica (scheda 5) [44].</p> <p>Tuttavia, il Comitato ritiene che, per raccomandarne l’utilizzo nella pratica clinica, sia necessaria disporre di una validazione esterna di tale protocollo (3b,B).</p> <p>I pazienti con lesione singola devono essere valutati multi disciplinarmente per resezione anche in caso di nodulo > 5 cm.</p> <p>In presenza di multinodularità, ipertensione portale, classe di Child-Pugh B, iperbilirubinemia, MELD 8-10 è <u>indispensabile</u> una decisione terapeutica multi disciplinare. Essa dovrà tenere conto del numero e della localizzazione dei noduli, dell’estensione della resezione necessaria per una radicalità, della possibilità di applicare approcci meno invasivi e del quadro clinico generale, al fine di minimizzare il rischio di scompenso funzionale epatico post-operatorio [35, 44, 45, 58-65] (4,C).</p> <p>Allo stato attuale delle evidenze, il Comitato ritiene che l’utilità della resezione nei pazienti con invasione vascolare periferica vada ulteriormente validata mediante studi clinici di confronto con la terapia standardizzata per questi pazienti, effettuati in ambienti con alta qualificazione.</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Resezione chirurgica		
		La resezione epatica rappresenta l'approccio terapeutico di elezione nel paziente con HCC insorto su fegato non cirrotico (3b,B).
Il rischio di recidiva di HCC dopo resezione supera il 70% a 5 anni, includendo sia la disseminazione (generalmente entro i primi 3 anni) che l'insorgenza <i>de novo</i> del tumore (causa più frequente di recidiva a distanza dalla sede di resezione). Predittori di recidiva sono l'invasione microvascolare e la presenza di lesioni satelliti.		Il paziente sottoposto a resezione va sorvegliato, così come quello sottoposto a tecniche ablative percutanee (vedi oltre), con indagini diagnostiche trimestrali nei primi 2 anni. Successivamente, gli accertamenti possono assumere cadenza semestrale (5,D). Lo studio radiologico effettuato ad 1 mese di distanza dall'intervento è facoltativo ed in relazione al quadro oncologico individuale (5,D).
Non vi sono attualmente trattamenti in grado di prevenire la recidiva di HCC dopo resezione. La terapia neo-adiuvante ed adiuvante non è raccomandata.	Vedi "Terapia adiuvante"	Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (3b,B)
Trapianto di fegato		
Il trapianto è una valida opzione terapeutica per i pazienti che rispettano i criteri di Milano (CM) (livello II). Non possono essere fornite raccomandazioni riguardanti l'opportunità di espandere i CM.	1) La cirrosi scompensata è un fattore prognostico determinante nei pazienti con HCC che limita/impedisce l'applicabilità di resezione, ablazione e TACE [35, 44, 58, 59, 61, 63]. 2) Dal punto di vista prognostico, il trapianto risente poco della funzione epatica ed è quindi la terapia di scelta in pazienti con HCC e cirrosi scompensata [41-43].	Allorché il paziente presenti uno stadio del tumore intermedio (BCLC B), ma che non rispetti i CM, si dovrà considerare una sua valutazione per l'inserimento in lista per trapianto. In assenza di controindicazioni assolute al trapianto (vedi paragrafo successivo), anche il paziente con HCC oltre i CM andrebbe (ri)valutato presso un Centro Trapianti che utilizzi "criteri allargati" o che si avvalga del protocollo "down staging" [70] (4,C).

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Trapianto di fegato		
	<p>3) Esistono evidenze che il trapianto può fornire ottimi risultati anche in pazienti che superano i limiti oncologici previsti dai criteri di Milano, purché rispettino altri criteri, quali quelli dell'Università di S. Francisco [66] o il criterio definito “<i>fino a sette</i>” (la somma della dimensione - in centimetri - del nodulo maggiore con il numero dei noduli deve essere ≤ 7) [67] o il criterio basato sul volume tumorale totale [68]. Inoltre, promettenti risultati sono stati ottenuti da alcuni Centri Trapianto adottando la tecnica del “<i>down-staging</i>”[69-71].</p> <p>4) La dimensione del tumore è il fattore prognostico principale per i pazienti sottoposti a trapianto, mentre l'impatto del numero dei noduli è controverso [68, 72-74].</p> <p>5) Esistono solidi indicatori pre-operatori di aggressività biologica del tumore, quali l'alfa-fetoproteina [34, 37, 73, 74] ed il tasso di captazione standardizzato del 18F-fluoro-desossiglucosio (SUV) da parte del tumore [75-77], e la scarsa differenziazione istologica dello stesso [78-80].</p>	<p>L'invasione vascolare neoplastica e le metastasi sono controindicazioni <u>assolute</u> al trapianto anche per i “criteri allargati” o “il down staging”, associandosi ad un rischio elevatissimo di mortalità per recidiva tumorale [81] (4, C).</p> <p>Il Comitato ritiene che, al fine di selezionare per trapianto i pazienti con HCC, la modesta accuratezza degli indicatori prognostici diversi dai criteri “convenzionali” non ne permette l'uso al di fuori di studi clinici o consolidate standardizzazioni degli algoritmi operativi di alcuni centri. (5,D).</p>
<p>Una terapia pre-trapianto del tumore va considerata opportuna se si prevede un tempo di attesa superiore ai 6 mesi.</p>	<p>1) I pazienti con stadio tumorale prossimo ai limiti accettati per l'inserimento in lista hanno un elevato rischio di esserne esclusi per progressione di malattia, anche in caso di attesa inferiore ai 6 mesi.</p> <p>2) Non esistono ancora solide evidenze sull'utilità delle terapie loco-regionali (ablazione, TACE) nel ridurre il rischio di rimozione dalla lista di trapianto[82]</p>	<p>La decisione di iniziare una terapia neoadiuvante in attesa del trapianto va assunta collegialmente e caso per caso (5,D).</p> <p>In generale, è auspicabile che ogni paziente che non presenti controindicazioni alla terapia neoadiuvante ne fruisca, soprattutto se si prevede che la permanenza in lista d'attesa sarà superiore a 6 mesi e/o se il tumore presenta un'estensione ai limiti dei CM (5,D).</p>



...segue		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
...segue		
Trapianto di fegato		
Nelle linee guida AASLD non è presente alcun riferimento al rilevante problema della priorità in lista.	<p>1) L'attribuzione ai pazienti con HCC di un punteggio aggiuntivo al MELD biochimico pari a 22 provoca uno sbilanciamento nella probabilità di ricevere l'organo a favore di questi soggetti rispetto ai candidati al trapianto per altro motivo [83, 84].</p> <p>2) In attesa di evidenze più solide, la priorità assegnata ai pazienti con HCC può essere determinata non solo in base ad alcuni parametri iniziali di rischio di progressione tumorale [83, 84], ma anche in relazione alla risposta alla terapia neoadiuvante [85-87] o al MELD biochimico [88]</p>	<p>L'attribuzione ai pazienti con HCC di un punteggio aggiuntivo" fisso" al MELD biochimico per determinare la loro priorità al trapianto non sembra essere uno strumento adeguato (2b,B).</p> <p>In attesa di strumenti più affidabili, in ogni Centro Trapianti la priorità attribuita ai pazienti con HCC dovrebbe essere standardizzata, basandosi sui "principi di urgenza", indicati dal MELD biochimico, l'estensione tumorale, i valori di AFP e la risposta alla terapia neoadiuvante (3b,B).</p> <p>Ogni Centro Trapianti dovrà periodicamente valutare l'impatto che tale priorità ha avuto sulla probabilità di trapianto per i pazienti in lista con e senza HCC, al fine di ribilanciare eventuali squilibri fra le diverse categorie (5,D).</p>
Modelli di analisi decisionale suggeriscono che il costo/efficacia del trapianto da donatore vivente diventa favorevole se il tempo di attesa in lista supera i 7 mesi. Tuttavia, si tratta di un intervento molto complesso che dovrebbe essere eseguito solo da chirurghi estremamente esperti, capaci di assicurare al donatore il minimo di rischio possibile di morbidità (oscillante dal 20% al 40% nelle diverse casistiche) ed un bassissimo rischio di mortalità (0.3-0.5%).	<p>1) Il trapianto da donatore vivente non aumenta il rischio di ricorrenza tumorale o di malattia virale post trapianto rispetto al trapianto da cadavere [89, 90].</p> <p>2) Il trapianto da donatore vivente può essere offerto a pazienti con HCC in Centri con un'importante esperienza di chirurgia resettiva epatica e di trapianto con fegato parziale [91, 92].</p> <p>3) Il trapianto da vivente ha un potenziale vantaggio rispetto al trapianto da cadavere, specie nei pazienti con HCC con MELD >15. [93].</p>	<p>Se eseguito in Centri altamente qualificati per la chirurgia resettiva epatica ed il trapianto di fegato parziale, il trapianto da vivente offre un'ulteriore opzioni trapiantologica con buoni risultati e, quindi, la possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con HCC (3b,B).</p> <p>Il Comitato ritiene che il trapianto da vivente sia la procedura ideale per testare, attraverso studi clinici controllati, l'utilità dei "criteri allargati" di candidatura all'intervento. Infatti, l'uso di un organo ottenuto al di fuori delle donazioni da cadavere non comporta alcuno svantaggio per i pazienti senza HCC o con HCC entro i CM (5,D).</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Trapianto di fegato		
<p>Non esistono dati sufficienti per suggerire o scoraggiare specifiche terapie immunosoppressive allo scopo di ridurre la crescita di lesioni tumorali extraepatiche non diagnosticate prima del trapianto.</p>	<p>1) Due studi retrospettivi [94, 95] rilevano un beneficio nell'incidenza di recidiva di HCC post-trapianto derivante dalla bassa esposizione agli inibitori della calcineurina e dall'utilizzo degli inibitori m-TOR come farmaci immunosoppressori.</p> <p>2) Uno studio retrospettivo basato sull'ampia casistica del "Scientific Registry of Transplant Recipients" rileva un miglioramento della sopravvivenza con l'uso di sirolimus nei pazienti trapiantati per/con HCC, effetto non riscontrabile nei soggetti trapiantati senza tumore, nei quali l'uso del sirolimus si associa ad una prognosi tendenzialmente peggiore. [96]</p> <p>3) Sono attualmente in corso studi prospettici per valutare la validità il trattamento immunosoppressivo con inibitori m-TOR per ridurre il rischio di recidiva di HCC.</p>	<p>Per il paziente sottoposto a trapianto per o con HCC, la terapia immunosoppressiva non differisce da quella adottata in pazienti senza HCC qualora all'esame istologico del fegato nativo il tumore: a) rispetti i criteri di Milano; b) non presenti caratteristiche di spiccata aggressività biologica (grado di dedifferenziazione elevato, invasione micro- o macrovascolare).</p> <p>Nei pazienti con tumore aggressivo, si può considerare l'utilizzo di farmaci inibitori m-TOR (everolimus e sirolimus), stante le loro proprietà anti-neoplastiche ed allo scopo di ridurre o eliminare gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) (3b,B).</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Ablazione		
<p>L'ablazione percutanea è una metodica sicura ed efficace, da impiegare nei pazienti che non possono essere sottoposti a resezione o come provvedimento "ponte" prima del trapianto (2b, B).</p>	<p>1) Quattro studi randomizzati non hanno documentato una superiorità della resezione rispetto all'ablazione percutanea, in termini di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia [97-100]. Tuttavia tutti questi studi soffrono di importanti bias metodologici che non permettono di disporre di evidenze incontrovertibili.</p> <p>Un quinto studio randomizzato, eseguito su 230 pazienti con HCC entro i CM, segnala una superiorità della resezione (con mortalità peri-operatoria nulla) rispetto alla RF, indipendentemente dalle dimensioni e focalità dell'HCC [101].</p> <p>Infine, uno studio di confronto fra resezione e RF non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza globale per i pazienti con HCC in stadio BCLC sia molto precoce sia precoce, dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Il vantaggio osservato con la resezione in termini di sopravvivenza libera da recidiva veniva probabilmente compensato dalla maggiore ripetibilità dell'ablazione riportata nel gruppo sottoposto a RF [102].</p> <p>2) Rispetto alla resezione, l'ablazione è gravata da tassi di morbilità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori [98, 101].</p> <p>3) Uno studio multicentrico prospettico in pazienti con tumore singolo e fino a 2 cm riporta un tasso di necrosi tumorale completa (confermata nel follow-up) ottenuta con termoablazione con radiofrequenze (RF) pari al 97%. Tale risultato è stato ottenuto in assenza di mortalità riconducibile al trattamento e bassissima morbilità. Inoltre, nel sottogruppo di pazienti senza controindicazioni alla resezione chirurgica, la sopravvivenza a 5 anni ha raggiunto il 68% [63].</p>	<p>La termoablazione con radiofrequenze (RF) può essere considerata, in un contesto multidisciplinare e valutata la localizzazione della lesione, il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino a 2 cm in quanto, rispetto alla resezione, è gravata da tassi di morbilità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili (3b,B).</p> <p>Per il nodulo di dimensioni fra 2.1 e 3 cm, la scelta fra resezione e RF va valutata in modo interdisciplinare e caso per caso (5,D).</p> <p>Nel caso di nodulo > 3 cm, la scelta, ove possibile, va indirizzata verso la resezione (5,D).</p> <p>Indipendentemente dalle dimensioni del tumore, qualora non si sia ottenuta una sua necrosi completa con tecnica ablativa ed il paziente sia candidabile alla resezione, va proposta la rimozione chirurgica della neoplasia (5,D).</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Ablazione		
	<p>4) L'ablazione con approccio video-laparoscopico è una metodica sicura ed efficace [103-119].</p> <p>5) Una analisi basata sul modello di Markov indica che la resezione assicurerebbe al paziente in cui la distruzione completa del tumore con RF sia fallito una probabilità di sopravvivenza simile a quella del paziente sottoposto a resezione come terapia iniziale. Inoltre, l'opzione RF seguita da resezione "rescue" risulterebbe l'approccio preferibile se la mortalità chirurgica è > 1% o il rischio di persistenza/recidiva locale di malattia dopo RF è < 1.9% [98]</p>	
<p>L'alcolizzazione (PEI) e la termoablazione con radiofrequenze (RF) sono egualmente efficaci per lesioni fino a 2 cm. Tuttavia, RF ha un effetto necrotizzante più prevedibile anche in questi tumori e, inoltre, è nettamente migliore in quelli di dimensioni maggiori.</p>	<p>1) Le meta-analisi dei RCT di confronto fra PEI ed RF dimostrano che quest'ultima è superiore in termini di recidiva locale e sopravvivenza [120, 121].</p> <p>2) Le complicanze della RF sono più frequenti e gravi di quelle della PEI.</p> <p>3) Le controindicazioni (per rischio di complicanza o di inefficacia) all'uso della RF sono più frequenti che per l'impiego di PEI.</p> <p>4) L'ablazione con microonde si sta diffondendo nella pratica clinica, dimostrando ottimi profili di sicurezza ed efficacia. [122, 123]. Rispetto alla termoablazione con radiofrequenze (RF), i risultati di tale tecnica sarebbero meno condizionati dalla prossimità della lesione ai vasi.</p> <p>Tuttavia, nell'unico studio clinico randomizzato disponibile, l'ablazione con microonde ha dimostrato, rispetto alla RF, un'equivalenza terapeutica, ottenuta, però, con un maggior numero di sessioni di trattamento [124].</p>	<p>Per tutte le lesioni trattabili in sicurezza, la RF è la tecnica ablativa percutanea oggi da preferirsi, stante la sua maggiore prevedibilità d'effetto ed efficacia e rispetto alla PEI (2a,B).</p> <p>Nei pazienti non resecabili e non trattabili con ablazione percutanea (per scarsa visibilità ecografica, contiguità con visceri cavi) va considerato l'impiego di un approccio video-laparoscopico, da effettuarsi presso Centri esperti. (5,D).</p> <p>La RF mantiene una buona efficacia necrotizzate anche per lesioni fino a 3 cm (nei confronti anche di eventuali microsatteliti).</p> <p>Oltre tale diametro, nel paziente non resecabile, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti combinati/ sequenziali (chemioembolizzazione + RF o PEI o microonde) (2b,B).</p>



<i>...segue</i>		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Ablazione		
<p>La risposta al trattamento ablativo locoregionale si basa su indagini radiologiche contrastografiche. Non vi sono dati che indichino la superiorità della TC sulla RM o il contrario. La cadenza ottimale con la quale eseguire tali accertamenti non è stabilita, ma inizialmente viene comunemente utilizzato un intervallo di 3-4 mesi. Dopo 2 anni, in assenza di recidiva, questo intervallo può essere allungato.</p> <p>Nei pazienti in cui l'AFP era elevata prima del trattamento e quindi era rientrata nella norma, un nuovo incremento del marcatore può segnalare la ripresa di malattia. Tuttavia, l'AFP non può sostituire la sorveglianza radiologica del paziente.</p>	<p>1) Anche la CEUS può documentare la persistenza/ricomparsa di attività in una lesione sottoposta a trattamento ablativo percutaneo [125-128].</p>	<p>La risposta tumorale all'ablazione percutanea può essere valutata con CEUS o TC o RM, eseguite a distanza di circa un mese dal trattamento e, quindi, con cadenza tri-quadrimestrale, per 2 anni. Si suggerisce, comunque, di ripetere una tecnica radiologica pesante (TC o RM) almeno ogni 6-8 mesi. Trascorsi i 2 anni, in assenza di recidiva, la cadenza di sorveglianza può diventare semestrale (5,D).</p>

...segue		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Terapia adiuvante dopo tecniche radicali (resezione chirurgica o ablazione percutanea)		
<p>La terapia adiuvante pre- o post-operatoria (resezione) non è raccomandata.</p>	<p>Esistono evidenze che alcuni trattamenti adiuvanti possano ridurre l'incidenza di recidiva tumorale e migliorare la sopravvivenza libera da recidiva dopo resezione o ablazione curativa. Questi trattamenti sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retinoide aciclico [129] - immunoterapia con linfociti autologhi attivati [130] - TARE con ¹³¹I-Lipiodol [131] - capecitabina [132] - terapia antivirale (soprattutto) interferone [133-136] <p>Tali trattamenti, tuttavia, non sempre hanno prodotto un incremento della sopravvivenza cumulativa, e gli studi sono stati spesso eseguiti su un campione di pazienti ridotto e non hanno ricevuto validazioni esterne.</p> <p>Dati più solidi sono stati prodotti da alcune meta-analisi, che basandosi su dati cumulativi (non individuali), segnalano un beneficio dal trattamento antivirale con interferone come terapia adiuvante nei pazienti con infezione da HCV [135, 137, 138]</p>	<p>La terapia adiuvante non può attualmente essere consigliata come trattamento "routinario" dopo resezione o ablazione.</p> <p>Essa va impiegata nell'ambito di protocolli di studio prospettici volti a validarne l'utilità (5,D).</p> <p>Quando possibile, l'impiego della terapia antivirale va invece sempre considerato, in considerazione del suo favorevole impatto sulla progressione della epatopatia e sulla mortalità non HCC-relata (vedi oltre) (5,D).</p>



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

...segue		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Trattamenti transarteriosi		
La somministrazione selettiva intra-arteriosa di ogni agente chemioterapico, spesso sospeso in Lipiodol, ha un effetto tumoricida trascurabile.		Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale. (5,D).
La chemoembolizzazione transarteriosa (TACE) consiste nella infusione nei vasi arteriosi afferenti al tumore di un agente chemioterapico sospeso in Lipiodol, seguita dalla occlusione degli stessi con vari agenti (più spesso Gelfoam). I chemioterapici più utilizzati sono epirubicina, doxorubicina e cisplatino. L'occlusione vascolare non preceduta dall'infusione della sospensione chemioterapico-Lipiodol viene definita embolizzazione transarteriosa (TAE).	<p>1) La tecnica descritta viene oggi chiamata TACE convenzionale (cTACE), per distinguerla da metodiche più recenti che utilizzano l'infusione di microsferi embolizzanti, pre-caricate con il chemioterapico che viene liberato in modo controllato ed in un tempo prolungato (DEB-TACE) (vedi oltre).</p> <p>2) Un recente studio, in cui la risposta tumorale alla TACE è stata valutata mediante l'analisi anatomo-patologica di un grande numero di fegati espuntati, ha incontrovertibilmente confermato che la tecnica selettiva/superselettiva ne ottimizza i risultati [139].</p>	<p>La TACE deve essere quanto più possibile selettiva (segmentaria o subsegmentaria) per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della metodica e per aumentarne l'effetto necrotizzante (2b, B)</p> <p>In caso di malattia bi-lobare e qualora non sia possibile un trattamento superselettivo delle diverse lesioni, il Comitato suggerisce che il trattamento di ciascun lobo venga eseguito in sedute sequenziali, distanziate di almeno 1 mese, purché in assenza di deterioramento clinico (5,D).</p>
La TACE è il trattamento di prima linea per il paziente non candidabile alla chirurgia e con un tumore grande/multifocale, asintomatico, in assenza di invasione macrovascolare e di metastasi extraepatiche. L'efficacia e sicurezza della TACE non sono state adeguatamente testate nel paziente con trombosi portale o segmentaria. I pazienti in classe B e C di Child-Pugh e/o segni clinici di cancro avanzato non dovrebbero essere considerati buoni candidati per i trattamenti transarteriosi, stante l'elevato rischio di insufficienza epatica e mortalità.	<p>1) Nella pratica clinica, la TACE viene sovente utilizzata anche nel paziente in classe B di Child-Pugh. Un recente studio di coorte policentrico giapponese, che raccoglie l'esperienza accumulata in ben 1296 pazienti appartenenti a questa classe, riporta sopravvivenze attuariali di 82%, 43% e 22% a 1, 3 e 5 anni, rispettivamente, ed una mortalità peri-procedurale dello 0.62% [36]. Inoltre, l'analisi retrospettiva dei 156 pazienti in classe Child-Pugh B sottoposti a TACE nell'esperienza ITA.LI.CA non ha rilevato differenze significative di sopravvivenza tra soggetti con punteggio di 8 o 9, ma una prognosi migliore per quelli con punteggio 7 rispetto al gruppo 8 + 9 [140].</p>	<p>La TACE è il trattamento di prima linea per il paziente non candidabile alla chirurgia o alla ablazione (percutanea, open- o video-laparoscopica) e con un tumore in stadio BCLC B (1a,A).</p> <p>Il paziente ideale per la TACE appartiene alla classe A di Child-Pugh ed è asintomatico (1b,A).</p> <p>L'esecuzione della TACE è estendibile al paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7, e/o con PS fino a 1 (5,D).</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<p><i>...segue</i></p> <p>Trattamenti transarteriosi</p>	<p>2) In uno dei due studi randomizzati che hanno dimostrato la superiorità della cTACE rispetto al placebo in termini di sopravvivenza, l'embolizzazione arteriosa transcateretere senza uso di chemioterapico (TAE) non è risultata vantaggiosa rispetto al placebo [141]. Invece, una meta-analisi ha dimostrato l'utilità, rispetto al non trattamento sia di cTACE e TAE [142], non trovando differenze significative fra le due tecniche. In una successiva meta-analisi, comprendente 3 studi randomizzati, la superiorità della cTACE rispetto alla TAE risultava ai limiti della significatività statistica (P=0.052) [143]</p> <p>Pertanto, in assenza di studi randomizzati primariamente dimensionati e disegnati per confrontare TACE e TAE, evidenze indirette derivate da meta-analisi suggerirebbero l'assenza di differenze significative, in termini di sopravvivenza, tra le due tecniche.</p>	<p>La presenza di trombosi portale periferica, segmentaria, nel contesto della o prossima alla massa neoplastica, non è una controindicazione assoluta alla TACE, utilizzata in combinazione con la terapia sistemica prevista per la malattia con invasione vascolare (BCLC D) (5, D).</p> <p>Tuttavia, il Comitato sottolinea che, in uno dei due studi clinici randomizzati controllati che hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza con TACE nel paziente con HCC non resecabile, il sottogruppo con invasione portale non trae vantaggio dal trattamento transarterioso [144]. Pertanto, tale applicazione della TACE dovrebbe quindi avvenire nell'ambito di studi clinici controllati.</p> <p>La TACE non va proposta ai pazienti con: a) ascite non facilmente controllato dalla terapia diuretica; b) ittero; c) trombosi del tronco portale o di un ramo portale maggiore; d) tumore > 10 cm, dimensione che rende molto incerto il beneficio della terapia (5,D).</p> <p>Anche se la cTACE è la terapia transarteriosa dell'HCC più largamente utilizzata nella pratica clinica (in quanto concettualmente dotata di un maggiore effetto tumoricida), il Comitato non ritiene che vi siano sufficienti evidenze per sancire definitivamente la superiorità della cTACE sulla TAE, in termini di sopravvivenza dei pazienti (1a, A).</p>

...segue		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
...segue		
Trattamenti transarteriosi		
<p>La DEB-TACE, grazie al rilascio prolungato del farmaco da parte delle microsferi precaricate, riduce la frequenza/severità della sindrome post-embolizzazione e gli effetti avversi sistemici del chemioterapico. Inoltre, l'effetto embolizzante delle microsferi calibrate è più prevedibile rispetto al Gelfoam</p>	<p>1) Lo studio europeo multicentrico randomizzato PRECISION V ha rilevato, mediante valutazione <i>post-hoc</i>, che la DEB-TACE è più efficace delle cTACE, in termini di risposta radiologica, in alcuni sottogruppi di pazienti più "fragili" identificati da una o più delle seguenti caratteristiche: classe di Child-Pugh B, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stadio 1, malattia bilobare e recidiva di malattia [145].</p> <p>2) Un piccolo studio documenta una maggiore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a DEB-TACE rispetto a quelli trattati con cTACE [146].</p>	<p>Nel paziente in classe Child-Pugh B e/o con PS ≥ 1, la DEB-TACE sembrerebbe preferibile alla cTACE. Tuttavia, sono necessari ulteriori conferme per proporre l'uso preferenziale della DEB-TACE nella pratica clinica (2b, B).</p>
<p>I criteri RECIST non sono adeguati per misurare la necrosi prodotta dalla TACE, sottovalutandone la risposta.</p>	<p>Attualmente sono disponibili criteri RECIST specificatamente modificati per l'HCC [147].</p>	<p>La risposta tumorale al trattamento transarterioso deve essere valutata adottando i criteri RECIST modificati (5,D).</p>
<p>Il risultato della TACE viene determinato in base all'entità della necrosi intratumorale ed alla riduzione della massa prodotta dal trattamento tumorale, mediante TC o MR multifasiche.</p>	<p>1) Dopo cTACE il confronto tra RM e TC multifasiche dimostra una superiorità della prima poiché i rilievi della TC tendono a sottostimare la presenza di tumore vitale [148-150] per effetto del ristagno del Lipiodol che provoca artefatti tipo "<i>beam hardening</i>". Inoltre, la RM è più sensibile e specifica della TC [148] specie se effettuata con tecnica di sottrazione della fase arteriosa [151].</p> <p>2) La CEUS è in grado di dimostrare la persistenza o meno di tessuto vitale all'interno di tumore trattati con TACE [152, 153].</p>	<p>Il risultato della cTACE dovrebbe essere preferenzialmente valutato con RM multifasica (4,C).</p> <p>Il Comitato ritiene che, in presenza di 1 o 2 lesioni o per specifiche aree in cui si sospetta la persistenza di tessuto neoplastico vitale, la CEUS può essere utile per confermare la persistenza di malattia attiva.</p> <p>TC ed RM multifasiche possono essere considerate equivalenti nel valutare la risposta tumorale alla DEB-TACE (5,D).</p>
<p>Le linee guida AASLD non forniscono una tempistica per la valutazione della risposta alla TACE.</p>	<p>Viene suggerito oggi un primo controllo radiologico post-TACE a 30 giorni ed i successivi ogni 3 mesi [154].</p>	<p>Il Comitato suggerisce di effettuare il primo controllo radiologico post-TACE circa 1 mese dopo il trattamento ed i successivi ogni 3-4 mesi (5,D).</p>

...segue		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
...segue		
Trattamenti transarteriosi		
<p>La risposta completa alla TACE è molto rara e la parte del tumore rimasta vitale continua a crescere. Questo impone la ripetizione del trattamento ad intervalli prestabiliti o “<i>a la demande</i>”, in quanto non vi sono studi prospettici che supportino l’impiego preferenziale di una di queste due strategie.</p>	<p>1) Una meta-analisi ha dimostrato che la risposta completa alle terapie transarteriose si verifica nel 44±30% dei casi, ed una necrosi >50% nell’85±22% dei casi [143]. Esperienze più recenti, basate sulla valutazione istopatologica del fegato espuntato (122 HCC), riportano una necrosi dopo cTACE pari al 60% della massa tumorale nei noduli ≤ 2 cm, del 68% in quelli fra 2 e 3 cm, e del 76% in quelli da 3.1 a 5 cm; con la tecnica superselettiva, la necrosi istologica completa veniva raggiunta nel 54% delle lesioni e nel 92% di quelle fino a 3 cm [139]</p> <p>2) La TACE provoca un danno, in genere limitato, anche al fegato non neoplastico. Tuttavia, nel 7% circa dei trattamenti, questa procedura precipita un’insufficienza epatica grave ed è responsabile di un tasso mediano di mortalità a 30 giorni del 2.4% (intervallo: 0-9.5%) [143]. Inoltre, la frequente (> 60% di trattamenti) comparsa della sindrome post-embolizzazione peggiora transitoriamente (per qualche settimana) la qualità di vita del paziente [143]. Infine, l’esecuzione della TACE ha costi sanitari elevati [154].</p>	<p>La TACE, se effettuata con tecnica selettiva/superselettiva, ottiene una necrosi <u>completa</u> della lesione trattata in più della metà dei noduli fino a 5 cm ed in circa il 90% di quelli fino a 3 cm (2a,B).</p> <p>Il Comitato ritiene che, in assenza di evidenza radiologica di attività residua neoplastica, la ripetizione della TACE non sia opportuna, stante i rischi ed i costi della procedura ed il suo impatto sulla qualità di vita del paziente. Si ritiene più appropriato ripetere la procedura “<i>a la demande</i>”, cioè al rilievo di persistenza o ricomparsa della malattia neoplastica durante la sorveglianza radiologica (5,D). Scheda 6</p>
<p>Le linee guida AASLD non forniscono una definizione precisa di inefficacia della TACE.</p>	<p>In linea di massima, la TACE va considerata inefficace se la massa trattata non dimostra, dopo due trattamenti, una risposta oggettiva secondo i criteri RECIST modificati [147, 154].</p>	<p>Il Comitato propone di considerare fallito il tentativo terapeutico con TACE qualora la <i>lesione trattata</i> non mostri, dopo due trattamenti, una risposta oggettiva secondo i criteri RECIST modificati (5,D).</p> <p>Tuttavia, il numero massimo di TACE effettuabili <i>nel singolo paziente</i> va definito multidisciplinariamente ed in relazione alla distribuzione lobare/bilobare del tumore, alla risposta della lesione trattata ed alla tolleranza individuale al trattamento (5,D). Scheda 6</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i>		
Trattamenti transarteriosi		
<p>La radioembolizzazione transarteriosa selettiva (TARE) con iniezione di lipiodol-I¹³¹ o con microsferi radiomarcate con Itrio⁹⁰ ha un qualche effetto tumoricida ed un accettabile profilo di rischio, ma l'impatto sulla sopravvivenza non è stato ancora stabilito. Pertanto, non può essere raccomandata come terapia standard dell'HCC avanzato, al di fuori di studi clinici controllati.</p>	<p>1) Due studi di coorte hanno documentato l'equivalenza terapeutica fra cTACE e TARE in termini di sopravvivenza globale e tossicità nel paziente con HCC non resecabile [155, 156]. Un recente studio su ampia casistica ha dimostrato minori effetti tossici sistemici ed un tempo di progressione tumorale (TTP) migliore con TARE rispetto alla TACE [157].</p> <p>2) La presenza di invasione neoplastica portale lobare rappresenta una controindicazione alla TACE, mentre non controindica l'impiego della TARE. Inoltre, nei pazienti sottoposti a TARE la trombosi di un ramo portale intraepatico non sembra essere un fattore predittivo negativo [158-161].</p>	<p>La TARE può essere impiegata nel paziente con tumore grande/multifocale o con trombosi portale neoplastica (HCC localmente avanzato), nell'ambito di studi clinici prospettici (5,D). Il Comitato sottolinea, comunque, che l'unico trattamento dimostratosi, fino ad oggi, capace di prolungare significativamente la sopravvivenza del paziente con HCC localmente avanzato ed in classe A di Child-Pugh (rispetto al placebo) è la terapia sistemica con bersaglio molecolare basata sulla somministrazione orale di sorafenib [162, 163] (1b,A).</p>
Trattamenti locoregionali combinati		
<p>Le linee guida AASLD non forniscono indicazioni sui trattamenti combinati locoregionali.</p>	<p>1) Esistono evidenze che i trattamenti combinati (TACE + ablazione percutanea) aumentano la risposta tumorale alla terapia locoregionale, ampliando il volume di necrosi tumorale ottenibile [164]. Quattro piccoli studi randomizzati non hanno documentato un incremento della sopravvivenza utilizzando tecniche locoregionali combinate rispetto ad una singola tecnica [165-168], anche se due di essi [165,166] riportano una significativa riduzione della recidiva tumorale. La significatività statistica a favore della terapia combinata è stata raggiunta con la meta-analisi di questi studi, che ha permesso di raccogliere complessivamente 199 casi trattati [169].</p> <p>2) La combinazione di trattamenti locoregionali consente la massima duttilità nella scelta terapeutica per ogni singolo nodulo, sia in caso di primo trattamento che di ritrattamento della stessa lesione o di una nuova lesione.</p>	<p>Il trattamento locoregionale combinato offre alcuni vantaggi, in termini di efficacia antitumorale, rispetto all'uso di una singola tecnica (2b,B). Il Comitato ritiene che la decisione di utilizzare trattamenti locoregionali combinati debba essere sempre assunta in modo multidisciplinare e proposta su base individuale (5,D).</p>

<i>...segue</i>		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Trattamenti sistemici		
<p>Octreotide, interferone, anti-androgeni, tamoxifene e chemioterapici tradizionali per via sistemica o selettiva transarteriosa si sono rivelati inefficaci</p> <p>Il basso numero di pazienti trattati con megestrolo non consente di trarre conclusioni attendibili sulla efficacia di questo farmaco.</p>		<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (1b,A).</p>
<p>Il sorafenib è raccomandato come terapia di prima linea nel paziente con conservata funzione epatica e non candidabile a terapie chirurgiche, ablative e TACE [o nel quale la TACE abbia fallito]</p>	<p>1) Uno studio prospettico multicentrico che ha arruolato 296 pazienti italiani con HCC avanzato (75%) o intermedio (25%) e buona riserva funzionale epatica (88% dei casi in classe A di Child-Pugh) ha dimostrato che il sorafenib può essere efficace anche alla dose di 400 mg al giorno [170].</p> <p>2) Le normative AIFA limitano al paziente con tumore avanzato ed in classe A di Child-Pugh la prescrivibilità del sorafenib a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).</p>	<p>Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (1b,A).</p> <p>Il Comitato suggerisce che in caso di intolleranza (per tossicità) del paziente alla dose di sorafenib raccomandata (800 mg/die) sia utile, piuttosto che sospendere il farmaco, saggiarne la tolleranza individuale a dosaggio dimezzato (400 mg/die), stante l'evidenza di efficacia anche di tale dosaggio (2b,B).</p> <p>Si segnala che attualmente, in ottemperanza alla normativa vigente, il sorafenib può essere prescritto a carico del SSN solo nel paziente in classe A di Child-Pugh.</p>

TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
Trattamento sintomatico		
Il paziente [non trapiantabile] con insufficienza epatica o notevole compromissione dello stato clinico generale (PS > 2) non trae beneficio da alcun trattamento, anche se questo è risultato efficace in stadi meno avanzati del tumore. Tale paziente dovrebbe ricevere solo una terapia sintomatica volta ad evitare/alleviare le sofferenze.		Nessun adattamento rispetto all'affermazione originale (5,D).
Trattamento della infezione virale		
Le linee Guida AASLD non affrontano questo argomento	<p>1) La mortalità del paziente con HCC non dipende solo dalla progressione del tumore, ma anche da quella indotta dall'epatopatia associata (quasi sempre evoluta allo stadio di cirrosi), responsabile di complicanze (infezioni batteriche, ascite, emorragia digestiva) ed insufficienza epatica. La mortalità per epatopatia di base risente favorevolmente di una terapia volta a rallentare/arrestare l'evoluzione.</p> <p>2) L'attività dell'epatopatia (citonecrosi e rigenerazione postnecrotica) è un fattore di rischio per la comparsa di HCC e per la sua recidiva tardiva ("de novo") [67, 171].</p> <p>3) Il rischio di sviluppo di HCC nel paziente HBsAg positivo diventa clinicamente significativo quando il livello di HBV-DNA sierico supera le 10000 copie/mL; oltre questo livello, il rischio cresce proporzionalmente all'aumentare della viremia [172].</p> <p>4) Nel soggetto HBsAg positivo, la terapia antivirale riduce il rischio di sviluppo di HCC; questo torna ad aumentare con la comparsa di resistenza virale [173].</p>	<p>Se non già in trattamento antivirale con analoghi nucleosidici o nucleotidici, tutti i pazienti con epatopatia cronica HBsAg+ dovrebbero iniziare tale terapia al momento del trattamento dell'HCC e proseguirlo secondo quanto stabilito dalle linee guida specifiche (2b,B).</p> <p>Dopo un trattamento potenzialmente curativo (loco-regionale o chirurgico) dell'HCC, i pazienti con epatite cronica o cirrosi HCV-relata ed in buon compenso funzionale (Child A e Child B7-8) vanno considerati potenziali candidati alla terapia antivirale, da effettuarsi secondo le linee guida specifiche (2b,B).</p>



<i>...segue</i>		
TRATTAMENTO DELL'HCC		
Raccomandazioni originali AASLD 2010	Commenti	Adattamenti AISF
<i>...segue</i> Trattamento della infezione virale		
	<p>5) Nel soggetto anti-HCV positivo, la risposta virale sostenuta alla terapia antivirale con interferone riduce il rischio di sviluppo di HCC [174].</p> <p>6) Alcune meta-analisi dimostrano che i farmaci antivirali (soprattutto IFN), se somministrati dopo trattamenti curativi per HCC, migliorano la sopravvivenza e prolungano il periodo libero da recidiva neoplastica [133-135, 137, 138].</p> <p>7) Il blocco farmacologico della replicazione virale riduce il rischio di progressione della cirrosi nel tempo ed aumenta le probabilità di mantenere una condizione di compenso al momento di eventuale recidiva di HCC. Tale condizione può incrementare la probabilità di utilizzare terapie curative anche per la recidiva di HCC.</p>	

**FASI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
DEL PAZIENTE CON EPATOCARCINOMA**

Evento	Operatore	Sede
1) Rilievo di nodulo sospetto all'ecografia o tecnica radiologica	Radiologo/ecografista clinico	Ambulatorio di ecografia
2) Referto per MMG e specialista che eventualmente ha in carico il paziente	Radiologo/ecografista clinico	Ambulatorio di ecografia
3) Invio del paziente ai Centri di riferimento per visita specialistica, se il paziente non è già in carico a specialista (urgenza differibile entro 7 gg)	Medico di medicina generale (MMG)	Ambulatorio del MMG
4) Presa in carico del paziente e formulazione di un piano diagnostico	Epatologo* di riferimento del paziente	Struttura specialistica
5) Esecuzione dell'iter diagnostico e della stadiazione	Radiologo, ecografista, endoscopista, anatomo-patologo, epatologo di riferimento del paziente	Strutture specialistiche
6) Formulazione piano terapeutico	Epatologo di riferimento del paziente e gruppo interdisciplinare (comprendente il consulto trapiantologico)	Per i casi complessi, meeting interdisciplinare o, in sua mancanza, interazione diretta fra i sanitari coinvolti nello studio del paziente. Si consiglia di stilare un verbale dell'esito dell'incontro interdisciplinare.
7) Esecuzione trattamento	Chirurgo, radiologo interventista, ecografista clinico, epatologo di riferimento del paziente	Strutture specialistiche
8) Programmazione ed esecuzione della sorveglianza post-trattamento	Epatologo di riferimento del paziente in coordinazione con struttura esperta in imaging epatologico	Strutture specialistiche

Nota: in Italia, la qualifica di **Epatologo** non è subordinata al conseguimento di un Diploma presso una specifica Scuola di Specializzazione, in quanto tale Scuola è inesistente. Pertanto, in attesa di precisi riferimenti forniti dalle Società Scientifiche nazionali ed internazionali di riferimento, è ragionevole attribuire la qualifica di Epatologo ad operatori medici che svolgano l'attività professionale, da almeno cinque anni, presso Centri ospedalieri o universitari con alto volume assistenziale e riconosciuta esperienza in ambito epatologico.



**ELEMENTI NECESSARI PER CARATTERIZZARE E STADIARE IL TUMORE
E PER UNA ADEGUATA GESTIONE DEL PAZIENTE**

- 1) **Valutazione clinica:** visita generale con acquisizione di informazioni su MELD, classe di Child-Pugh, Performance Status (ECOG), e comorbidità.
Seppure non inserito in alcun sistema di stadiazione per l'HCC, si suggerisce di calcolare anche l'Indice di Karnofski, molto semplice e capace di valutare lo stato clinico generale in modo più articolato rispetto al Performance Status.
- 2) **Indagini laboratoristiche (minime):** emocromo, piastrine, transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata, INR, albuminemia, creatinemia, elettroliti, alfa-fetoproteina ed ECG.
- 3) **Caratterizzazione nodulo:** CEUS, TC o RM multifasiche
- 4) **Stadiazione tumore:** TC o RM multifasiche dell'addome superiore
- 5) **Rx torace / TC torace**
- 6) **Valutazione rischio emorragico (se il paziente è cirrotico):** esofago-gastro-duodenoscopia
- 7) Ogni altro accertamento ritenuto necessario, in relazione a quanto rilevato dalle precedenti indagini.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
2. <http://www.registri-tumori.it/cms/node/1701>. AIRT.
3. 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.
4. Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009;27:80-92.
5. Santi V, Buccione D, Di Micoli A, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *J Hepatol* 2012;56:397-405.
6. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448-57.
7. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, et al. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S34-43.
8. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37-51.
9. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29:339-64.
10. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
11. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-10.
12. Poon D, Anderson BO, Chen LT, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009;10:1111-8.
13. Coon J. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2007;11
14. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-7.
15. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
16. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-44.
17. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
18. Forner A, Bruix J. Locoregional treatment for hepatocellular carcinoma: from clinical exploration to robust clinical data, changing standards of care. *Hepatology* 2008;47:5-7.
19. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-7.
20. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25:133-42.
21. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20-37.
22. Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, et al. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:299-306.
23. Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51:2020-9.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

24. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-23.
25. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
26. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-36.
27. Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, et al. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1187-94.
28. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, et al. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010;255:459-66.
29. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, et al. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011;21:1233-42.
30. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28-44.
31. Chen LD, Xu HX, Xie XY, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2010;20:743-53.
32. Trevisani F, Santi V. Prognostication of the outcome of hepatocellular carcinoma: how to rely on science instead of on the art of Nostradamus. *Dig Liver Dis* 2009;41:382-4.
33. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5.
34. Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:814-9.
35. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-83.
36. Takayasu AS, Kudo M, Ichida T, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;13 (S0168-8278(11)00865-8 [pii] 10.1016/j.jhep.2011.10.021).
37. Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49:832-8.
38. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129-37.
39. Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, et al. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717-25.
40. Giannini EG, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1378-84.
41. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and Hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 2012;12:706-17.
42. Cillo U, Vitale A, Volk ML, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis* 2010;42:642-9.
43. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:654-62.
44. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg* 2009;144:57-63.
45. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.
46. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007;245:909-22.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

47. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12:364-73.
48. Schiffman SC, Woodall CE, Kooby DA, et al. Factors associated with recurrence and survival following hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis. *J Surg Oncol* 2010;101:105-10.
49. Shah SA, Wei AC, Cleary SP, et al. Prognosis and results after resection of very large (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007;11:589-95.
50. Yang LY, Fang F, Ou DP, et al. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2009;249:118-23.
51. Li N, Wu YR, Wu B, et al. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2012;42:51-9.
52. Sarpel U, Hefti MM, Wisniewsky JP, et al. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1572-7.
53. Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD, et al. Effects of location and extension of portal vein tumor thrombus on long-term outcomes of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:940-6.
54. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009;145:9-19.
55. Kondo K, Chijiwa K, Kai M, et al. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1078-83.
56. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005;137:403-10.
57. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis* 2010;42:341-7.
58. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12:966-71.
59. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922-8.
60. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:848-55.
61. Hsu KY, Chau GY, Lui WY, et al. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World J Surg* 2009;33:2412-9.
62. Lin CT, Hsu KF, Chen TW, et al. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice? *World J Surg* 2010;34:2155-61.
63. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
64. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805.
65. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1313-20.
66. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-96.
67. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.
68. Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1107-15.
69. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-25.
70. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of downstaging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-57.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

71. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-27.
72. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
73. Onaca N, Davis GL, Jennings LW, et al. Improved results of transplantation for hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:574-80.
74. Toso C, Kneteman NM, James Shapiro AM, et al. The estimated number of patients with hepatocellular carcinoma selected for liver transplantation using expanded selection criteria. *Transpl Int* 2009;22:869-75.
75. Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2009;9:592-600.
76. Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, et al. Patients with non-[18 F]fludeoxyglucose-avid advanced hepatocellular carcinoma on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:53-61.
77. Lee JW, Paeng JC, Kang KW, et al. Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2009;50:682-7.
78. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-9.
79. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Badran H, et al. Impact of tumour differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011;31:792-801.
80. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg* 2011;253:166-72.
81. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl* 2009;15:1278-87.
82. Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1875-81.
83. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6:1416-21.
84. Washburn K, Edwards E, Harper A, et al. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant* 2010;10:1643-8.
85. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011;17:1344-54.
86. De Giorgio M, Vezzoli S, Cohen E, et al. Prediction of progression-free survival in patients presenting with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Liver Transpl* 2010;16:503-12.
87. Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, et al. Response to therapy as a criterion for awarding priority to patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2290-2302.
88. Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, et al. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl* 2007;13:857-66.
89. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 2011;53:1570-79.
90. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:122-9.
91. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for end-stage liver disease allocation era. *Hepatology* 2011;54:1313-21.
92. Lee HS. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue. *Dig Dis* 2007;25:296-8.
93. Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-45.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

94. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1834-42.
95. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010;89:227-31.
96. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-43.
97. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
98. Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51:1284-90.
99. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
100. Lu MD, Kuang M, Liang LJ, et al. Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:801-5.
101. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
102. Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:412-8.
103. Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009;21:67-72.
104. Ballem N, Berber E, Pitt T, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up. *HPB (Oxford)* 2008;10:315-20.
105. Belli G, D'Agostino A, Fantini C, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation combined with laparoscopic liver resection for more than one HCC on cirrhosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:331-4.
106. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2757-64.
107. Berber E, Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 521 cases. *Surg Endosc* 2007;21:613-8.
108. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 2008;248:475-86.
109. Casaccia M, Andorno E, Nardi I, et al. Laparoscopic US-guided radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: feasibility and clinical outcome. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:797-801.
110. Cassera MA, Potter KW, Ujiki MB, et al. Computed tomography (CT)-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation: a single-institution comparison of morbidity rates and hospital costs. *Surg Endosc* 2011;25:1088-95.
111. Hsieh CB, Chang HM, Chen TW, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization, laparoscopic radiofrequency ablation, and conservative treatment for decompensated cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:505-8.
112. Kawamoto C, Ido K, Isoda N, et al. Long-term outcomes for patients with solitary hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic microwave coagulation. *Cancer* 2005;103:985-93.
113. Lam VW, Ng KK, Chok KS, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;207:20-9.
114. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2010;2:417-24.
115. Santambrogio R, Opocher E, Zuin M, et al. Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class a liver cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3289-3298.
116. Santambrogio R, Podda M, Zuin M, et al. Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2003;17:1826-32.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

117. Seki S, Sakaguchi H, Iwai S, et al. Five-year survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with laparoscopic microwave coagulation therapy. *Endoscopy* 2005;37:1220-5.
118. Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, et al. Surgical radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma: an endoscopic or open approach. *Hepatology* 2009;56:1169-73.
119. Tesche LJ, Newton KN, Unger J, et al. Efficacy and tolerability of laparoscopic-assisted radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients above 60 years of age. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010;20:404-9.
120. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-9.
121. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380-8.
122. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, et al. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
123. Zanus G, Boetto R, Gringeri E, et al. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transplant Proc* 2011;43:1091-4.
124. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-7.
125. Choi D, Lim HK, Lee WJ, et al. Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003;22:1163-72.
126. Ricci P, Cantisani V, Drudi F, et al. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009;30:252-8.
127. Shiozawa K, Watanabe M, Takayama R, et al. Evaluation of local recurrence after treatment for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid: comparison with dynamic computed tomography. *J Clin Ultrasound* 2010;38:182-9.
128. Vilana R, Bianchi L, Varela M, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol* 2006;16:2454-62.
129. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-7.
130. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
131. Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008;247:43-8.
132. Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3137-44.
133. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, et al. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009;96:975-81.
134. Miao RY, Zhao HT, Yang HY, et al. Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2931-42.
135. Shen YC, Hsu C, Chen LT, et al. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889-94.
136. Singal AG, Marrero JA. Interferon therapy and prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
137. Singal AK, Freeman DH, Jr., Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:851-8.
138. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, et al. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-92.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

139. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580-9.
140. Giannini EG, Savarino V, Risso D, et al. Transarterial chemoembolization in Child-Pugh class B patients with hepatocellular carcinoma: between the devil and the deep blue sea. *Liver Int* 2010;30:923-4.
141. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
142. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
143. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
144. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
145. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
146. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010;101:476-80.
147. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
148. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, et al. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:30-8.
149. Kim YS, Rhim H, Lim HK, et al. Completeness of treatment in hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapies: Evaluation of positive predictive value of contrast-enhanced CT with histopathologic correlation in the explanted liver specimen. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:578-82.
150. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, et al. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2006;81:1633-9.
151. Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:348-55.
152. Kim HJ, Kim TK, Kim PN, et al. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med* 2006;25:477-86.
153. Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, et al. Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:57-65.
154. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2010;37:212-20.
155. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116:1305-14.
156. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:224-30.
157. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507.
158. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1205-12.



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

159. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
160. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:792-800.
161. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-78.
162. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
163. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
164. Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008;49:217-22.
165. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer*. 2001;92:1516-24.
166. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995;197:812-8.
167. Becker G, Soezgen T, Olschewski M, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6104-9.
168. Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, et al. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int*. 2004;24:625-9.
169. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:594-606
170. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-63.
171. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6:34-55.
172. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
173. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-91.
174. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.

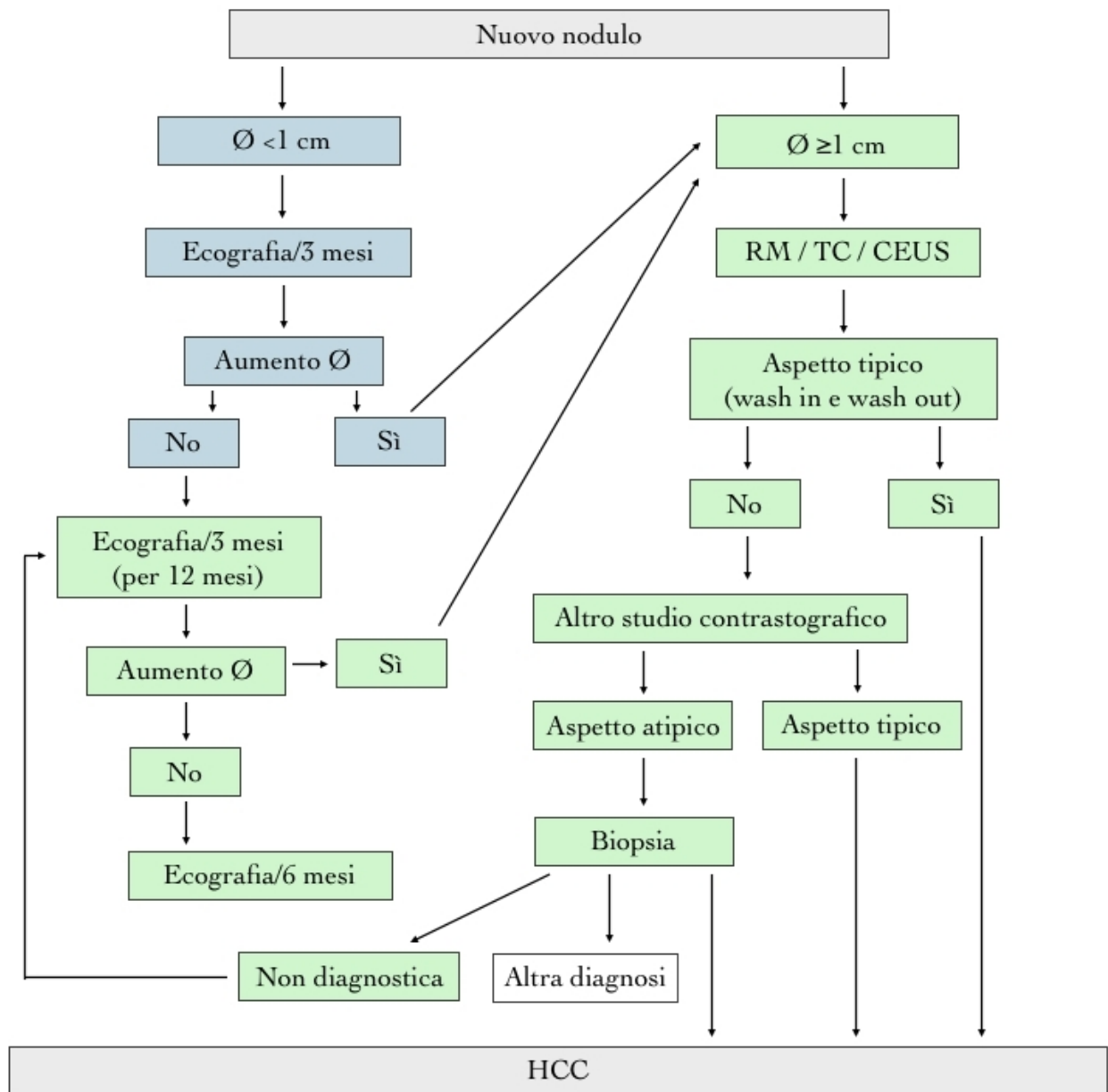
SCHEDE ALLEGATE

Scheda 1. *Pazienti a rischio di sviluppo di HCC per i quali è indicato iniziare una sorveglianza per la diagnosi precoce del tumore.*

- Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh (livello evidenza 2b, grado raccomandazione B)
- Pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato (*livello evidenza 5, grado raccomandazione D*)
- Pazienti non-cirrotici con epatite cronica o malattia inattiva HBV e viremia >10000 copie /ml (*livello evidenza 3b, grado raccomandazione B per pazienti occidentali; livello di evidenza 1b, grado di raccomandazione A per pazienti orientali*)
- Pazienti non-cirrotici con epatite cronica HCV e fibrosi epatica \geq F3 Metavir (o ≥ 10 Kpa all'elastografia [Fibroscan®]) (*livello evidenza 5, grado raccomandazione D per pazienti occidentali; livello evidenza 3b, grado raccomandazione B per pazienti asiatici*)
- Pazienti non-cirrotici con epatite cronica HCV ed almeno uno dei seguenti fattori addizionali di rischio: età ≥ 55 anni se maschi o ≥ 65 anni se femmine, storia familiare di HCC, co-infezione HBV e/o HIV, abuso alcolico, α_1 -fetoproteina elevata, diabete, obesità (*livello evidenza 5, grado raccomandazione D*).
- Pazienti con epatite cronica HBV o HCV, trattati con successo (viremia negativa a 6 mesi dal termine del trattamento), ma con almeno uno dei seguenti fattori addizionali di rischio: età ≥ 55 anni se maschi o ≥ 65 anni se femmine, storia familiare di HCC, abuso alcolico, α_1 -fetoproteina elevata, diabete/obesità, fibrosi epatica F3-F4 Metavir pre-trattamento, ridotta conta piastrinica pre-trattamento (*livello evidenza 5, grado raccomandazione D*).

Nota bene: condizione essenziale per tutte le categorie di pazienti sopra elencate è quella di non presentare controindicazioni al trattamento radicale o palliativo efficace dell'HCC.

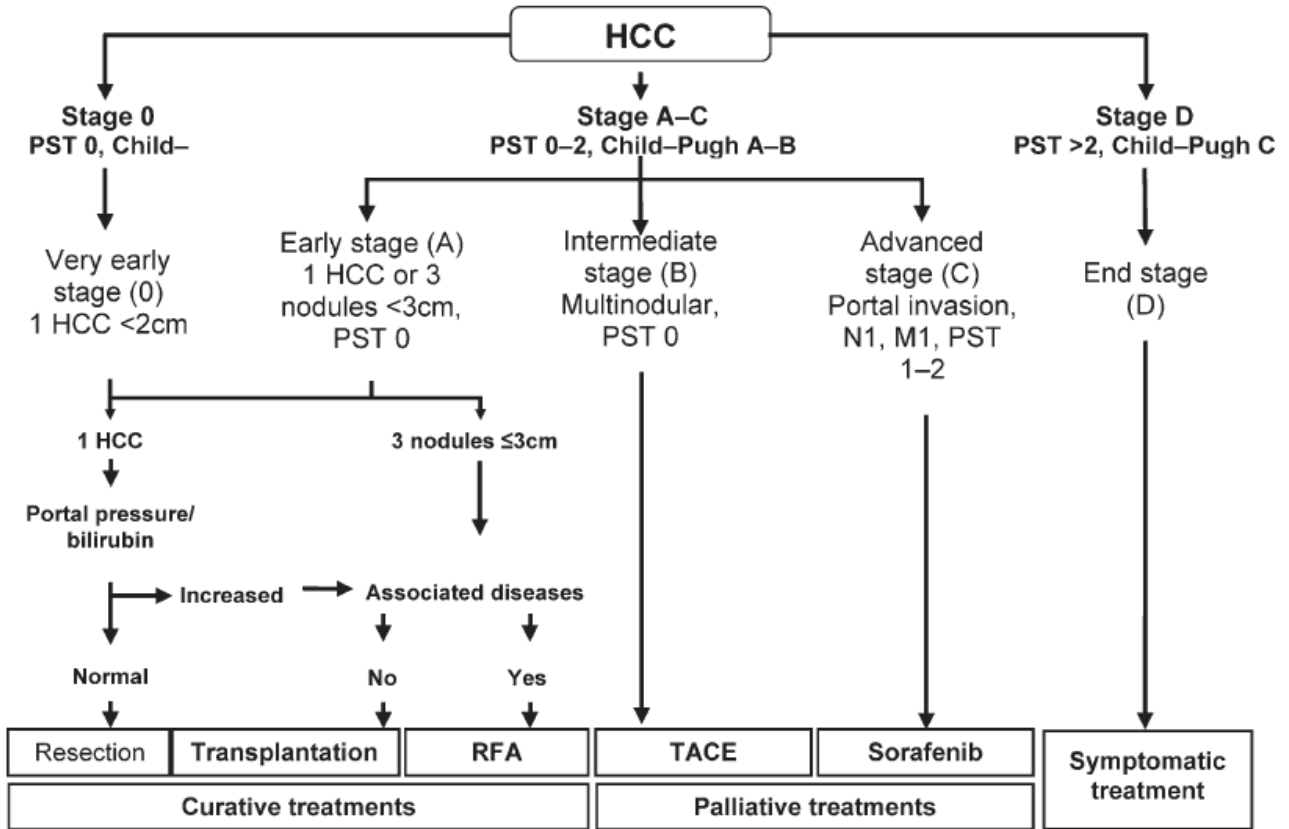
Scheda 2. *Algoritmo diagnostico per nodulo ≥ 1 cm rilevato durante sorveglianza ecografia nel paziente con cirrosi (modificato dalla voce bibliografica 1).*



Rispetto alle AASLD *Practice Guidelines* 2010 (1), l'algoritmo proposto:

- 1) contempla anche la CEUS fra le tecniche di diagnosi per immagini utilizzabili ai fini diagnostici
- 2) predilige la sorveglianza trimestrale (invece che lasciare spazio a un programma semestrale o trimestrale, a scelta del clinico) per i primi 12 mesi, nel caso di nodulo $< 1\text{ cm}$ o nodulo atipico.

Scheda 3. Sistema di stadiazione secondo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) per il paziente con HCC (tratto dalla voce bibliografica 1).





Scheda 4. *Requisiti tecnologici minimi ed i criteri di correttezza per l'esecuzione di TC ed RM.*

TC FEGATO SENZA E CON MEZZO DI CONTRASTO

Preparazione del paziente

- Digiuno dalla mezzanotte o da almeno 6-8 ore per i cibi solidi.
- Verifica anamnestica dell'assenza di controindicazioni all'infusione ev del mdc iodato.
- Consenso informato da parte del paziente.

Esecuzione

- Posizione del paziente: supino con arti inferiori estesi e superiori semiflessi sopra la testa.
- Scanogramma (scout): in proiezione AP e LL.
- Volume di interesse: dalle cupole diaframmatiche alle ali iliache.
- Scansioni: eseguite in apnea inspiratoria.

Acquisizioni prima e dopo somministrazione di mdc e.v. (studio quadrifasico: scansione pre-mdc, fase arteriosa tardiva, fase portale e all'equilibrio).

Dati tecnici	Esempio TC 64 strati
Spessore di strato (mm) / Intervallo (mm)	2,5/2,5
Collimazione dei detettori	64x0,625
Avanzamento / Pitch	1,25/1
Ricostruzione: spessore di strato (mm) / Intervallo (mm)	1/1
Direzione scansione	Cranio-caudale
kV/mAs/tempo di rotazione (sec)	120-140/automatico/0,6
Mdc: volume (ml) / flusso (ml/sec)*	130-140/3
Intervallo di tempo per acquisizione immagini (sec)	<i>Smart Prep</i> su aorta addominale per acquisizione <i>fase arteriosa</i> o a 30-40 sec (<i>fase arteriosa tardiva</i>); a 70-80 sec (<i>fase venosa</i>) e 180-240 sec (<i>fase tardiva</i>)

* Tali parametri sono variabili a seconda del tipo di mezzo di contrasto (marca e caratteristiche); i dati riportati in tabella sono relativi allo Iomeron 350 (Bracco, Milano, Italia).

Ricostruzioni (utili a discrezione del medico radiologo)

- MPR
- MIP vascolari del distretto in esame
- VRT

RM FEGATO CON MEZZO DI CONTRASTO EPATOSPECIFICO (GD-EOB-DTPA)

Caratteristiche tecniche

- Magnete 1,5 T; bobina con almeno 8 canali
- Body Phased Array 8 canali.

Preparazione del paziente

- Digiuno da almeno 6 ore
- Centraggio del paziente in posizione supina con le braccia in adduzione.



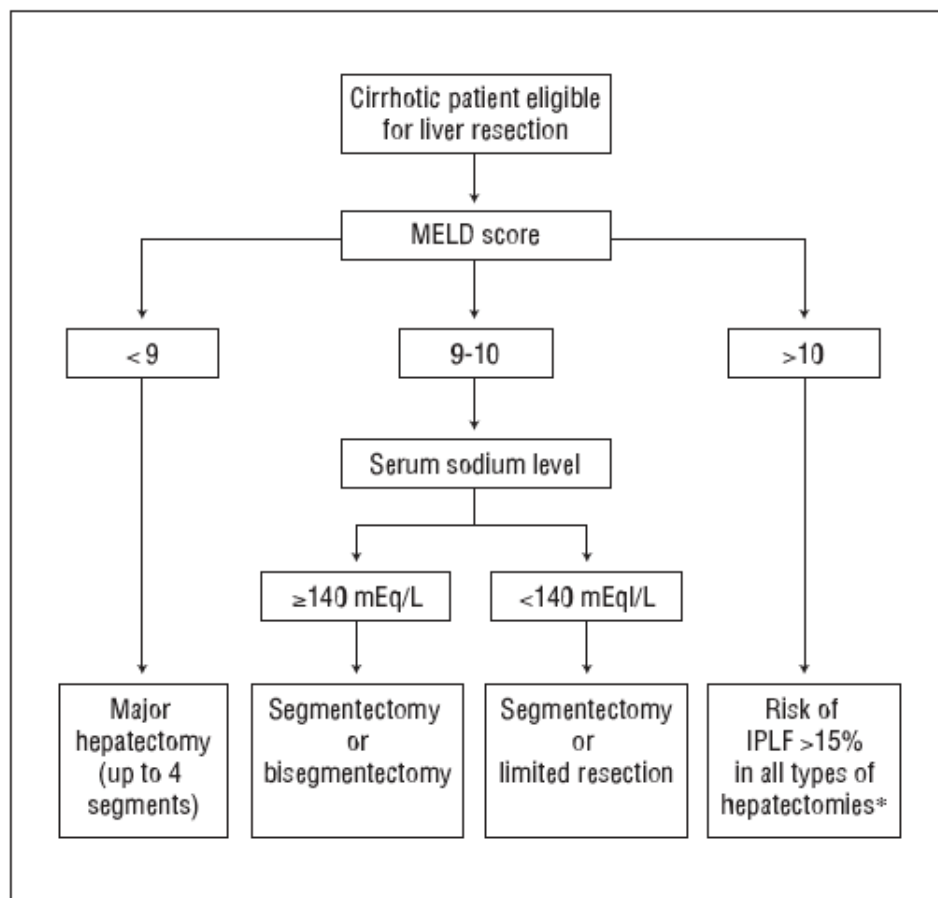
Tecnica d'esame

- *Studio preliminare pre-contrasto* (range cupola epatica al profilo inferiore del fegato):
 - Assiali Gradient Echo T1-pesate in-fase ed in opposizione di fase [matrice 256 x 192 (zipped 512 x 512); spessore di strato 4-5mm; intersection gap 0 mm];
 - Assiali Fast Spin Echo T2-pesate con saturazione del grasso [matrice 256 x 224 (zipped 512 x 512); spessore di strato 4-5mm; intersection gap 0 mm];
 - Assiali 2D o 3D Gradient Echo T1-pesate con saturazione del grasso [matrice 256 x 224 (zipped 512 x 512); spessore di strato 2.5mm; intersection gap 0 mm].
- *Iniezione del mdc:*
 - Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlino, Germania) alla dose di 0,1 ml/Kg; velocità di infusione 1 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml);
oppure
 - Gd-BOPTA (Multihance, Bracco, Milano, Italia) alla dose di 0,2 ml/Kg; velocità di infusione 2 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml);
oppure
 - mezzi di contrasto non epatospecifici per lo studio esclusivamente dinamico, generalmente alla dose di 0,2 ml/Kg; velocità di infusione 2 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml);
- *Studio post-contrastografico:*
 - assiali 2D o 3D Gradient echo T1-pesate con saturazione del grasso in *fase arteriosa* (sincronizzazione del bolo con trigger fluoroscopio o acquisizione a circa 25-30 sec); *venosa* (70-80 sec); *tardiva* (a180-240 sec) [matrice 256 x 224 (zipped 512 x 512); spessore di strato 2.5mm; intersection gap 0 mm];
 - assiali 2D o 3D Gradient echo T1-pesate con saturazione del grasso in fase epatobiliare a circa 20 min dopo la somministrazione di Gd-EOB-DTPA e a 60 min dopo utilizzo di Gd-BOPTA [matrice 256 x 224 (zipped 512 x 512); spessore di strato 2.5mm; intersection gap 0 mm].

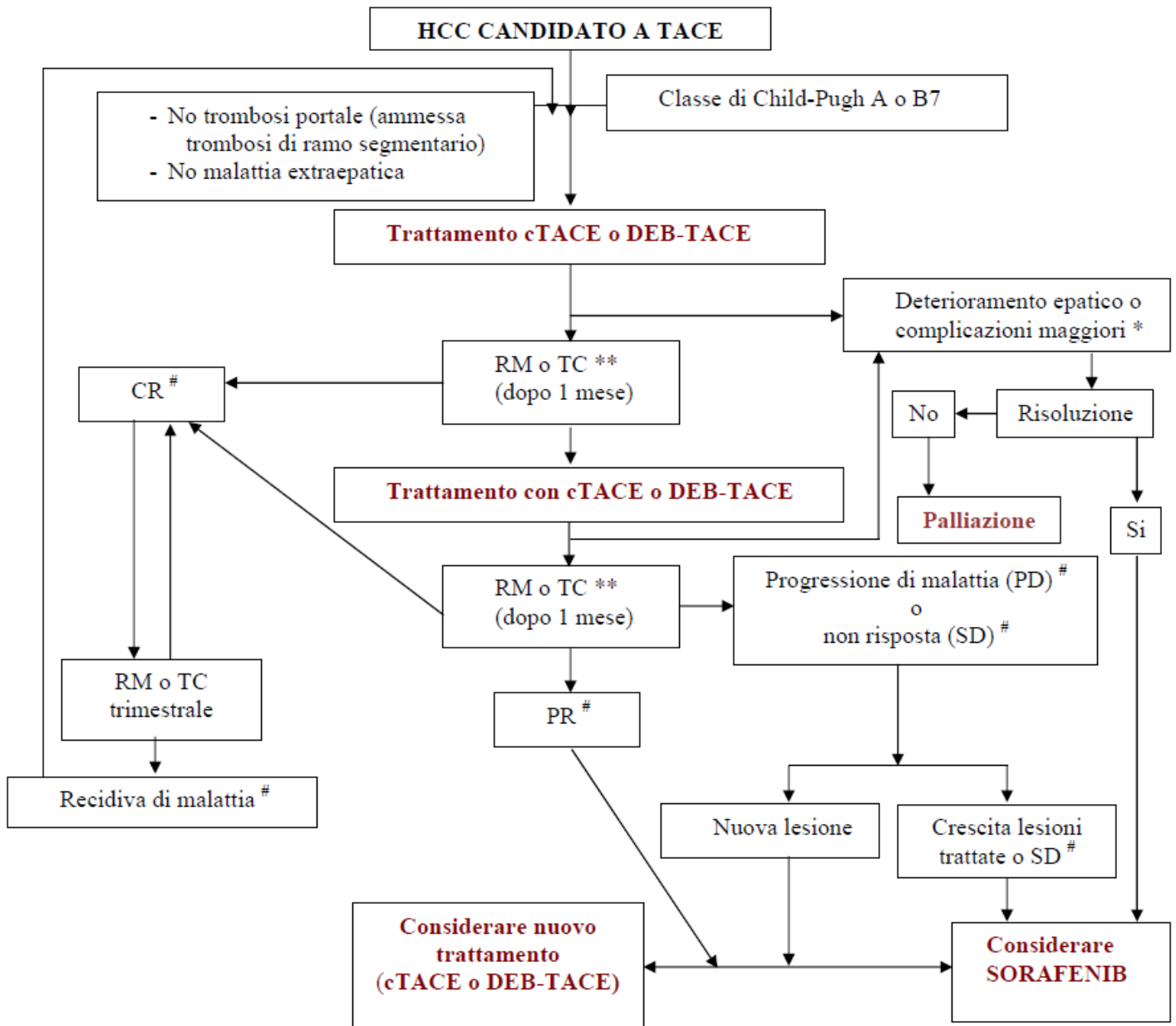
Criteri di correttezza

- copertura del fegato
- con artefatti da movimento o respiro.

Scheda 5. Algoritmo decisionale per candidare alla resezione epatica il paziente con HCC (tratto dalla voce bibliografica 44).



Scheda 6. Algoritmo decisionale riguardante la ripetizione della TACE, in relazione alla risposta tumorale nell'HCC in stadio intermedio.



*: percorso valido per ogni seduta di TACE

**.: in caso di cTACE è preferibile RM, in quanto l'accumulo di lipiodol può "mascherare" un'attività residua di malattia alla TC

#.: risposta al trattamento definita secondo i **criteri RECIST modificati** (147). CR: risposta completa; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile (si intende nessuna modificazione favorevole della lesione trattata); PD: progressione di malattia.



Allegato 1

Gruppo di Esperti

Prof. Luigi BOLONDI

Dipartimento di Medicina Clinica
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi
luigi.bolondi@unibo.it

Dr. Matteo CESCO

Dipartimento di Chirurgia Generale e dei Trapianti d'Organo
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi
matteo.cescon@aosp.bo.it

Prof. Umberto CILLO

Direttore Unità di Chirurgia Epatobiliare e Centro Trapianti di Fegato
Università di Padova
cillo@unipd.it

Prof. Massimo COLOMBO

Direttore Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche
Direttore UO Gastroenterologia 1
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano
massimo.colombo@unimi.it

Prof. Antonio CRAXI

Direttore UO Gastroenterologia & Epatologia,
Università di Palermo
antonio.craxi@unipa.it

Prof. Fabio FARINATI

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche (DiSCOG)
Università degli Studi di Padova
Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera di Padova
fabio.farinati@unipd.it

Dr. Edoardo G. GIANNINI

U.O. Clinica Gastroenterologica con Endoscopia
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Genova
IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
egiannini@unige.it

Dr.ssa Rita GOLFIERI

Direttore U.O. Radiologia Malpighi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
rita.golfieri@aosp.bo.it



Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma

Prof. Massimo LEVRERO

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - DMISM

Università di Roma Sapienza

massimo.levrero@uniroma1.it

Dr. Fabio PISCAGLIA

Dipartimento di Medicina Clinica

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi

fabio.piscaglia@unibo.it

Prof. Giovanni RAIMONDO

U.O.C. Epatologia Clinica e Biomolecolare

Policlinico Universitario di Messina

raimondo@unime.it

Prof. Franco TREVISANI

Dipartimento di Medicina Clinica

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi

franco.trevisani@unibo.it



Comitato Coordinatore AISF

Prof. Raffaele BRUNO

Responsabile ambulatorio di Epatologia
U.O. Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Pavia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
r.bruno@smatteo.pv.it

Prof. Paolo CARACENI

Dipartimento di Medicina Clinica
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi
paolo.caraceni@unibo.it

Dott.ssa Barbara COCO

U.O. Epatologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
barbara.coco@gmail.com

Dott.ssa Mirella FRAQUELLI

U.O. Gastroenterologia
Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico
mfraquelli@yahoo.it

Prof. SQUADRITO Giovanni

UOC Epatologia Clinica e Biomolecolare
Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina Interna - Università di Messina
Policlinico Universitario di Messina
gsquadrato@unime.it

Prof. Pierluigi TONIUTTO

Responsabile Sezione di Epatologia e Trapianto di Fegato
Clinica di Medicina Interna - Università di Udine
pierluigi.toniutto@uniud.it

Allegato 2

Dichiarazione conflitto d'interessi

Autore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ diagnostiche	Relazione
Luigi Bolondi	Bayer, BMS, Bracco, Esaote, Roche, Syrtex	Partecipazione ad Advisory Board, Docenza in eventi educazionali, Grants per attività di ricerca
Matteo Cescon	NA	NA
Umberto Cillo	Novartis	Advisory board
Massimo Colombo	Merck, Roche, BMS, Gilead Science Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Sciences, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Sciences, Vertex	Grant and research support Advisory committees Speaking and teaching
Antonio Craxi	Bayer, Abbott	Advisory Board, speakers bureau, project financing
Fabio Farinati	Bayer	Incarichi di docenza ad eventi sponsorizzati
Edoardo G. Giannini	Bayer, 4SC	Consulenza, incarico di docenza ad evento educazionale sponsorizzato
Dr.ssa Rita Golfieri	Bayer, Sirtex	Relazioni ad invito a Congressi
Massimo Levrero	Bristol Myers Squibb Gilead Janssen Cilag Roche	Advisory Boards e Relatore Advisory Boards e Relatore Advisory Boards Relatore
Fabio Piscaglia	Bayer Healthcare Bracco Diagnostics Siemens Ultrasound	Speakers' fee, Travel support, Advisory Board Scientific Consultant, Advisory Board Speakers' fee
Giovanni Raimondo	NA	NA
Franco Trevisani	Bayer	Partecipazione ad Advisory Board, incarichi di docenza in eventi educazionali sponsorizzati
Raffaele Bruno	NA	NA
Paolo Caraceni	NA	NA
Barbara Coco	NA	NA
Mirella Fraquelli	NA	NA
Giovanni Squadrito	NA	NA
Pierluigi Toniutto	NA	NA