



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON
EPATOCARCINOMA**

Revisione 02
Validato GdL 08/01/2025
Pagina 1 di 28



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
E ASSISTENZIALE DELLA PERSONA
CON EPATOCARCINOMA**

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	Repertorio Interno
Gruppo di lavoro	Il Direttore Servizio Governance clinica Dr Emanuele Torri Documento firmato digitalmente	Il Direttore sanitario Dr. Giuliano Mariotti Documento firmato digitalmente	Vedi stampigliatura piTre
			Data: Vedi stampigliatura piTre
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
Rep.n.1880 del 02.02.2022	Allineamento alla nuova organizzazione aziendale		
REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO		PAROLE CHIAVE	
https://intranet.apss.tn.it/dipartimenti-tecnico-amministrativi/dipartimento-di-governance/sgc/percorsi		HCC, epatocarcinoma, neoplasie fegato	



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON
EPATOCARCINOMA**

Revisione 02

Validato GdL 08/01/2025

Pagina 2 di 28

Gruppo di lavoro – GdL (in ordine alfabetico)

Nome e Cognome	Qualifica	UO/Servizio - Struttura di appartenenza
Alberto Brolese	Direttore, (Coordinatore Gruppo di Lavoro)	Dipartimento Chirurgico Chirurgia Generale 2 – Ospedale di Trento
Marina Calabrese	Dirigente Medico	Radiologia - Ospedale di Rovereto
Francesco G Carbone	Dirigente Medico	Anatomia Patologica - Ospedale di Trento
Lucia Di Brina	Dirigente Medico	Radioterapia - Ospedale di Trento
Marco Erini	Dirigente Medico	Medicina Nucleare - Ospedale di Trento
Sergio Fersino	Dirigente Medico	Radioterapia - Ospedale di Trento
Michela Frisinghelli	Dirigente Medico	Oncologia Medica - Ospedale di Trento
Stefano Gherardi	Già Dirigente Medico	Governance Clinica
Irene Giacomelli	Dirigente Medico	Protonterapia - Ospedale di Trento
Gino Gobber	Direttore	Dipartimento Cure Primarie UOM Cure Palliative
Giacomo Lupi	Dirigente Medico	Radiologia - Ospedale di Trento
Ivana Maioli	Infermiere	Gastroenterologia E - Ospedale di Trento
Laura Marinelli	Dirigente Medico	Chirurgia Generale 2 - Ospedale di Trento
Luisa Moser	Dirigente Medico	Gastroenterologia E - Ospedale di Trento
Alessio Pasquale	Dirigente Medico	Chirurgia Generale 2 - Ospedale di Trento
Cecilia Pravadelli	Dirigente Medico	Gastroenterologia E - Ospedale di Trento
Chiara Sartori	Dirigente Medico	Anatomia Patologica - Ospedale di Trento
Daniele Scartoni	Dirigente Medico	Protonterapia - Ospedale di Trento

Ha collaborato

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Marina Mastellarò	Dirigente Medico	Servizio Governance Clinica

Verifica e controllo dei contenuti

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Orazio Caffo	Coordinatore Direttore Medico	Rete Oncologica Provinciale UO Oncologia Medica Ospedale di Trento



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA

Revisione 02

Validato GdL 08/01/2025

Pagina 3 di 28

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
2. SCOPO.....	6
3. AMBITO DI APPLICAZIONE.....	6
4. ABBREVIAZIONI E ACRONIMI.....	6
5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	9
5.1 SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO DI EPATOCARCINOMA.....	9
5.2 FASE DIAGNOSTICA.....	10
5.2.1 Considerazioni generali.....	10
5.2.2 Diagnosi cito-istologica.....	12
5.2.3 Diagnosi strumentale.....	12
5.3 STADIAZIONE.....	13
5.4 CONSULTO MULTIDISCIPLINARE - CMD.....	14
5.5 TRATTAMENTO.....	15
5.5.1 Trattamento chirurgico.....	16
5.5.2 Trattamento loco-regionale RF/MW PEI.....	17
5.5.3 Trattamento intra-arterioso.....	17
5.5.4 Trattamento radioterapico.....	17
5.5.5 Protonterapia.....	18
5.5.6 Trattamento di radio-embolizzazione.....	18
5.5.7 Terapia sistemica.....	18
5.5.8 Cure simultanee e cure palliative.....	20
5.6 FOLLOW-UP.....	20
6. INDICATORI E MONITORAGGIO DEL PERCORSO.....	22
7. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE.....	22
8. ALLEGATI.....	23
9. DESTINATARI.....	23
10. RIFERIMENTI.....	24

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 4 di 28

1. INTRODUZIONE

La revisione del presente percorso, elaborato dal gruppo di lavoro nel corso dell'anno 2023, nasce dalla necessità di aggiornarlo rispetto alle principali e più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM/EASL/AASLD/ESMO/NCCN), tenendo anche conto dell'esperienza e della pratica clinica maturate negli anni in Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento (APSS) secondo un approccio multidisciplinare.

Le neoplasie epatiche si collocano al quinto posto tra i tumori più diffusi al mondo e al secondo posto come causa di morte per cancro. L'epatocarcinoma (HCC) è la più frequente neoplasia maligna primitiva del fegato, rappresentando circa il 90% dei casi e con incidenza in progressivo aumento, costituisce un serio problema di salute globale.

È più frequente nei Paesi in via di sviluppo, specie dove è endemica l'infezione da virus dell'epatite B (HBV); l'85% dei casi si trova infatti nell'Africa sub-sahariana e nel Sud-Est Asiatico. Nei Paesi sviluppati l'incidenza dell'HCC è bassa (2.5-5/100.000), ad eccezione del sud dell'Europa e quindi dell'Italia, dove l'incidenza intermedia è pari a 10.5/100.000.

L'HCC è più frequente nel maschio (2-2.5 volte più frequente che nella donna). In Occidente raramente insorge prima dei 40 anni e ha il picco di incidenza intorno ai 70 anni.

La cirrosi epatica, indipendentemente dall'eziologia, rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC e ne influenza in maniera determinante il trattamento, che deve tener conto anche della riserva funzionale epatica del paziente.

I principali fattori di rischio, comuni allo sviluppo dell'epatopatia cronica e dell'HCC, sono rappresentati dalle infezioni virali da HBV e da HCV, dall'abuso alcolico e dalla "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" (NAFLD). Cause meno frequenti associate allo sviluppo dell'HCC sono: l'emocromatosi ereditaria, il deficit di alfa-1-antitripsina, l'epatite autoimmune, la malattia di Wilson ed alcune forme di porfiria.

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15
Contribution of hepatitis B, C, alcohol and other causes on absolute liver cancer deaths, both sexes, globally and by region 2015 (3). Data refer to all primary liver cancers (hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and liver cancer of mixed differentiation). HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.				

*Distribuzione geografica dei principali fattori di rischio per epatocarcinoma nel mondo.
Journal of Hepatology 2018, vol. 69, 182–236*

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 5 di 28

A cinque anni dalla diagnosi di cirrosi il rischio cumulativo di sviluppare l'HCC varia dal 5% al 30% e dipende da vari fattori per lo più rappresentati dall'eziologia (rischio maggiore per infezione da HCV), dallo stadio della cirrosi (rischio maggiore in fase avanzata/scompensata) e dall'etnia.

In Italia ogni anno 3-5/100 pazienti affetti da cirrosi sviluppa l'HCC; ciò significa che circa un terzo dei cirrotici si ammala di HCC nel corso della vita.

Considerata la diffusione dell'HCC e la complessità della gestione di questa neoplasia, si rende indispensabile un approccio multidisciplinare per la gestione di tali pazienti.

In Italia, nel 2024, sono state stimate circa 12.612 nuove diagnosi per anno (*incidenza*) (3,4% di tutte le neoplasie), con un rapporto maschi: femmine di 2:1 (8.838 e 3.774).

La *mortalità*, nel 2022, stimata è di 9.600 casi, suddivisa in 6.300 maschi e 3.300 femmine.

La *sopravvivenza* netta a 5 anni dalla diagnosi è del 22% sia nei maschi che nelle femmine. La sopravvivenza di ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il 1° anno dopo la diagnosi è del 40% nei maschi e 39% nelle femmine.

La *prevalenza* è di 30.200 persone viventi dopo una diagnosi HCC, 22.300 maschi e 7.900 femmine¹

Il Registro Tumori della Provincia Autonoma di Trento raccoglie i nuovi casi di neoplasie (*incidenza*) che si verificano annualmente nel contesto provinciale. Il Trentino presenta un bacino di popolazione di 542.050 residenti al 1 gennaio 2023, di cui 267.244 maschi e 274.806 femmine.

Per quanto riguarda il tumore del fegato, nella Provincia Autonoma di Trento nel periodo 2017-2020 si è registrata una media di 107 persone all'anno (75 nei maschi e 32 nelle femmine), pari a 2 casi a settimana (1 nei maschi e 1 nelle femmine). Il tasso di incidenza grezzo risulta 19,7 per 100.000 abitanti (28,0 nei maschi e 11,7 nelle femmine), mentre quello standardizzato (rispetto alla popolazione europea) è pari a 17,5 per 100.000 abitanti (27,3 nei maschi e 9,0 nelle femmine). Sul totale dei tumori (esclusi i tumori della cute non melanoma) rappresentano il 3,1% (4,2% nei maschi e 2,0% nelle femmine).

Nel periodo 2013-2017 (ultimi dati disponibili) si sono registrati all'anno in *media* 87 *decessi* per tumore del fegato (64 nei maschi e 24 nelle femmine), rappresentando il 6,1% del totale dei decessi per tumore (8,1% nei maschi e 3,6% nelle femmine). Il tasso grezzo di mortalità per tumore del fegato è pari a 16,3 per 100.000 abitanti (24,3 nei maschi e 8,6 nelle femmine) e il tasso standardizzato è pari a 14,9 per 100.000 abitanti (26,0 nei maschi e 6,5 nelle femmine).

Nel 2017 ci sono stati 177 casi (*prevalenza*) con una diagnosi di tumore del fegato effettuata nei 5 anni precedenti (118 nei maschi e 59 nelle femmine).

¹ [I numeri del cancro in Italia 2024, AIOM-AIRTUM-SIAPEC-IAP].

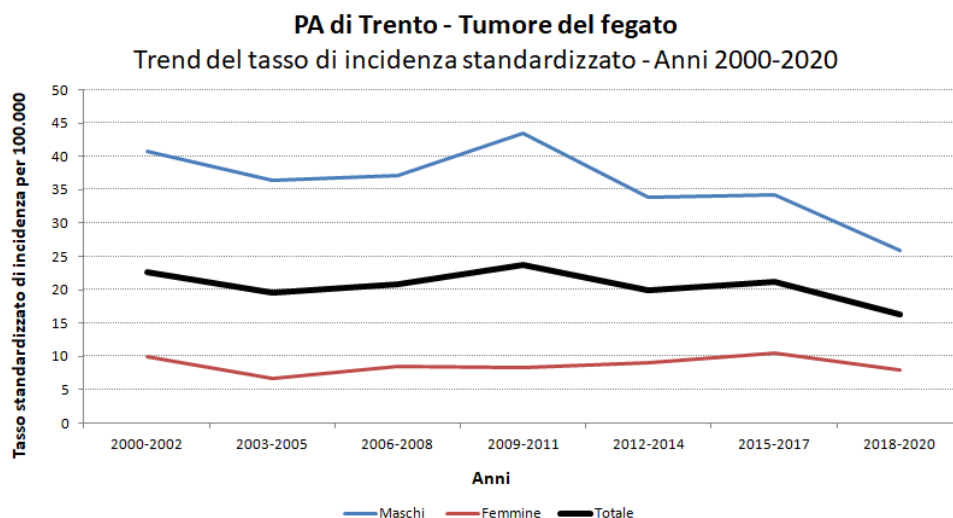


Figura 1 Tumore fegato: incidenza in PAT

2. SCOPO

Scopo del presente documento è garantire sul territorio provinciale un percorso omogeneo, strutturato e multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e la gestione dei pazienti con epatocarcinoma. In particolare con la stesura di questo PDTA si ha l'obiettivo di:

- fornire un percorso di riferimento unico per il paziente con epatocarcinoma;
- ottimizzare i tempi di diagnosi e di trattamento;
- semplificare le procedure e ridurre i disagi per il paziente;
- fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate;
- integrare le diverse competenze specialistiche che concorrono alla gestione del paziente con epatocarcinoma (che spesso per storia naturale è in carico allo specialista epatologo), assicurando la multidisciplinarietà e la disponibilità al dialogo tra professionisti ospedalieri e territoriali (MMG, ...);
- garantire la migliore assistenza al paziente e alla famiglia in tutte le fasi della malattia.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso si applica alla gestione dei pazienti affetti da HCC da parte dei professionisti di APSS, delle Strutture Private convenzionate e dei medici di medicina generale coinvolti nella diagnosi, nella stadiazione e nel trattamento di tale neoplasia.

4. ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ABC: Active Breathing Coordinator

AISF: Associazione Italiana Studio Fegato

ALP: Fosfatasi Alcalina

ALT: Alanina Amino Transferasi

APSS: Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 7 di 28

AST: Aspartato Amino Transferasi
BSC: Best Supportive Care
CB-CT: Cone Beam Computed Tomography
CEUS: Ecografia addome con mezzo di contrasto
CMD: Consulto Multidisciplinare
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSM-TACE: Degradable starch microspheres-TACE
EASL: European Association for the Study of the Liver
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EMA: European Medicines Agency
FRL: Future Remnant Liver
Gy: Gray (unità di misura della dose assorbita di radiazione del sistema internazionale)
HBV: virus dell'epatite B
HCV: virus dell'epatite C
HCC: epatocarcinoma
HFSR: hand-foot skin reaction
HM: HealthMeeting
¹⁶⁶**Ho:** Holmium 166 (radioisotopo)
IGRT: Image Guided Radiotherapy
LENT-SOMA: Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) - Subjective Objective Management
 Analytic (SOMA) scales
m.d.c.: mezzo di contrasto
MELD: Model for End Stage Liver Disease score
MMG: Medico di Medicina Generale
MTS: Metastasi
MW: Microwave (microonde)
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
OS: Overall Survival
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEI: Alcolizzazione Percutanea
PFS: Progression-Free Survival
PS: Performance Status
RF: Radiofrequenza
RILD: Radiation Induced Liver Disease
RM: Risonanza Magnetica
RT: Radioterapia
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
SABR: Stereotactic Ablative Radioation Therapy
SIO: Sistema Informativo Ospedaliero
TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization
TARE: Radioterapia Intra-epatica Intra-arteriosa
TC: Tomografia Computerizzata
TIPS: Shunt Portosistemico Intraepatico Trans giugulare
TNM: Tumor Nodes Metastasis

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 8 di 28

TTP: Time To Progression

U.O.: Unità Operativa

U.O.M.: Unità Operativa Multizonale

US: Ecografia Addome

⁹⁰Y: Yttrium 90 (radioisotopo)

5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO DI EPATOCARCINOMA

La sorveglianza per l'HCC ha come obiettivo identificare il tumore in uno stadio molto precoce, quando è ancora suscettibile di trattamenti curativi radicali, con potenziale beneficio sulla sopravvivenza.

I programmi di sorveglianza sono ormai entrati nella pratica clinica corrente, in quanto la popolazione a rischio è chiaramente identificabile e i test utilizzati sono scarsamente invasivi e poco costosi.

I gruppi di pazienti da sottoporre a sorveglianza sono:

- pazienti cirrotici, indipendentemente dall'eziologia, in classe funzionale A e B di Child-Pugh;
- pazienti cirrotici, indipendentemente dall'eziologia, in classe funzionale C di Child-Pugh, solo se in lista per trapianto di fegato o con margini di recupero funzionale;
- pazienti non cirrotici con epatite cronica HBV in base allo score PAGE-B che comprende grado di fibrosi, familiarità per HCC, viremia e presenza di altri fattori di rischio (vedi figura 2);
- pazienti non cirrotici con fibrosi epatica F3, indipendentemente dall'eziologia.

Nei pazienti con NAFLD senza fibrosi significativa/cirrosi il rischio oncogenico è troppo basso (incidenza annua <1%) per considerare la sorveglianza costo/efficacie.

I pazienti che meritano sorveglianza per HCC sono abitualmente seguiti dall'ambulatorio epatologico della Gastroenterologia.

<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B (evidence low; recommendation strong) • Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation (evidence low; recommendation strong) • Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC* (according to PAGE-B[†] classes for Caucasian subjects, respectively 10–17 and ≥18 score points) (evidence low; recommendation weak) • Non-cirrhotic F3 patients, regardless of aetiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment (evidence low; recommendation weak)
<p>* Patients at low HCC risk left untreated for HBV and without regular six months surveillance must be reassessed at least yearly to verify progression of HCC risk.</p> <p>[†]PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8, ≥70 = 10), gender (M = 6, F = 0) and platelet count (≥200,000/μl = 0, 100,000–199,999/μl = 1, <100,000/μl = 2): a total sum of ≤9 is considered at low risk of HCC (almost 0% HCC at five years) a score of 10–17 at intermediate risk (3% incidence HCC at five years) and ≥18 is at high risk (17% HCC at five years).¹¹⁴</p>

EASL Journal of Hepatology 2018, vol. 69, 182–236

Figura 1: Categorie di pazienti in cui è raccomandata la sorveglianza secondo le linee guida EASL

Indagini e frequenza della sorveglianza:



La sorveglianza per HCC nei pazienti a rischio prevede l'esecuzione con cadenza semestrale di:

- **Ecografia addome (US):** deve essere effettuata da un medico esperto nella valutazione del fegato. Il referto deve riportare il grado di esplorabilità del fegato; in caso di insoddisfacente esplorabilità ecografica deve essere valutata l'eventuale necessità di proseguire la sorveglianza con altre metodiche di imaging. L'ecografia ha il vantaggio di avere un'elevata accuratezza diagnostica (sensibilità del 65-80% e specificità > 90%) e di essere un'indagine ben accettata dal paziente.
- **Dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP):** il test ha un valore limitato nella sorveglianza dell'HCC.

Il dosaggio di questo marcatore mantiene la sua importanza:

- ❖ come indicatore del rischio di sviluppare HCC soprattutto quando utilizzato in senso longitudinale;
- ❖ se associato all'ecografia, aumenta la sensibilità (63% vs 53%) rispetto alla sola ecografia (AASLD 2023). Il rapporto costo-beneficio ha riscontrato che l'ecografia associata al dosaggio dell'AFP sia l'approccio più conveniente. Pertanto, si raccomanda la sorveglianza dell'HCC utilizzando una combinazione di ecografia epatica e AFP [AASLD 2023] – Aggiunta Chirurgia;
- ❖ quando si riscontra una lesione focale epatica su cirrosi, in quanto contribuisce all'inquadramento diagnostico e soprattutto prognostico.

5.2 FASE DIAGNOSTICA

5.2.1 Considerazioni generali

Soggetti sottoposti a sorveglianza

Se in corso di sorveglianza di pazienti a rischio viene identificata una lesione focale epatica è necessario caratterizzarla, così da poter definire la prognosi del paziente ed attuare la terapia più adeguata. A questo proposito le linee guida più recenti prevedono una distinzione iniziale nell'iter diagnostico in base al diametro del nodulo identificato durante la sorveglianza ecografica:

- **per un nodulo < 1 cm:** ripetere ecografia addome ogni 3 mesi per almeno 1 anno, dopo di che:
 - *in assenza di variazioni:* effettuare controllo ecografico a cadenza semestrale;
 - *in presenza di variazioni dimensionali e/o eco strutturali:* effettuare approfondimento diagnostico con esame di 2° livello (TC/RM);
- **per un nodulo ≥ 1 cm:** la diagnosi non invasiva di HCC si basa sull'identificazione di un pattern vascolare tipico alle tecniche di immagine con mezzo di contrasto (TC/RM). Secondo le linee guida AISF (Associazione Italiana Studio Fegato), anche l'ecografia addome con m.d.c. (CEUS) può essere accettata per la tipizzazione dei nodi epatici. La CEUS, tuttavia, non è raccomandata come esame diagnostico di primo livello, poiché la stadiazione dell'HCC richiede comunque un esame ad elevata panoramicità (TC o RM); può però essere utilizzata quando TC e RM sono controindicate o non conclusive. Se all'esame di secondo livello con m.d.c. viene evidenziato un pattern contrastografico tipico (caratterizzato da iper-vascularizzazione in fase arteriosa seguita da wash-out in tardiva), la diagnosi di HCC è confermata; se l'esame non è dirimente si passa a quello complementare (TC/RM) o a biopsia Eco-guidata.

Ogni nuovo nodulo epatico identificato durante la sorveglianza nel paziente epatopatico a rischio dovrebbe essere considerato un HCC fino a prova contraria e sottoposto ad idonea procedura diagnostica in tempi brevi, in modo da caratterizzare la lesione ed effettuare il trattamento quando



è < 2 cm. La RM multifasica con mezzo di contrasto epato-specifico è superiore a CEUS e TC multifasica in termini di sensibilità ed accuratezza diagnostica per il piccolo HCC (< 2 cm), soprattutto se ipovascolare.

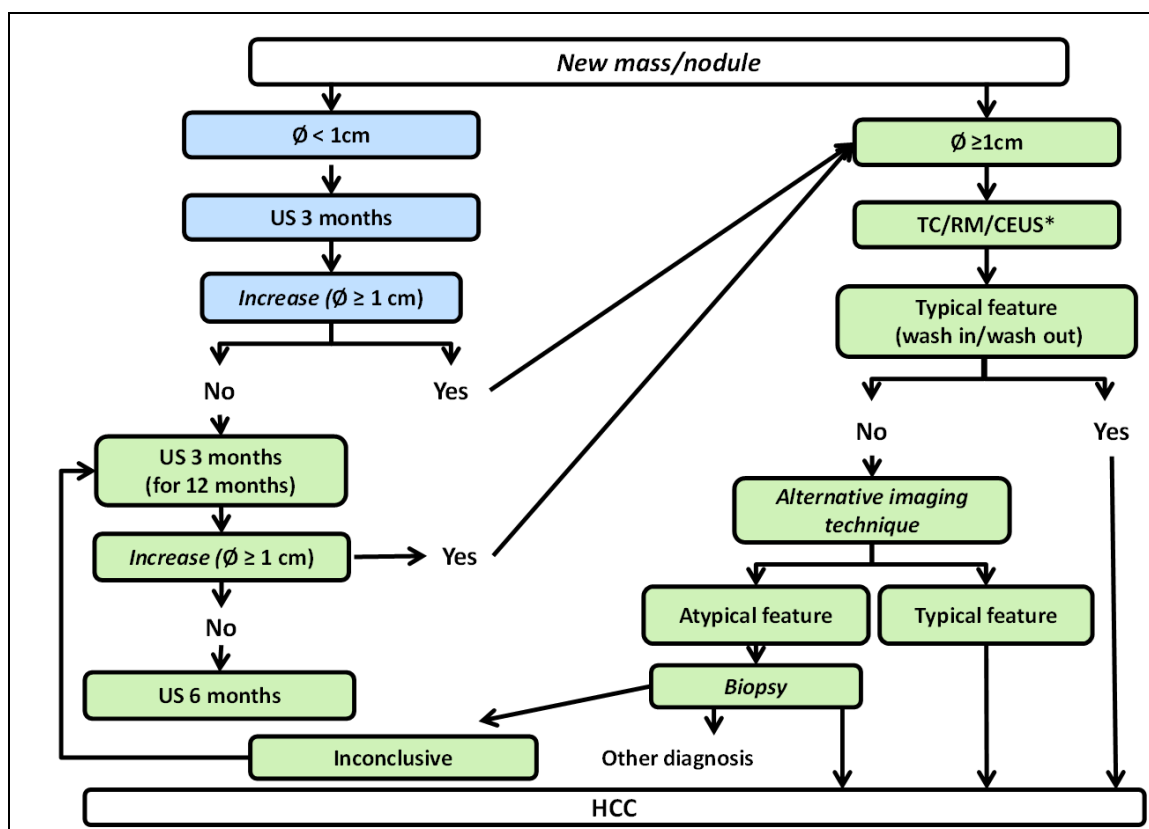


Figura 2: Algoritmo diagnostico nel paziente cirrotico (Linee guida AISF 2013)

Soggetti non sottoposti a sorveglianza

Pazienti esterni

In caso di riscontro di lesione focale epatica sospetta per HCC, il medico curante (MMG, specialista) invia il paziente a visita specialistica presso uno dei seguenti centri:

- ✓ ambulatorio di Epatologia dell'U.O.M. di Gastroenterologia;
- ✓ ambulatorio di Chirurgia Epato-biliare della U.O. di Chirurgia Generale II dell'Ospedale di Trento.

Il paziente viene quindi preso in carico dallo specialista per la fase diagnostica e la stadiazione, preliminari alla discussione collegiale nell'ambito del Consulto Multidisciplinare dell'HCC. La presa in carico del paziente comprende anche la comunicazione della diagnosi e l'eventuale rilascio del certificato per l'ottenimento dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologia (codice esenzione 048).

Pazienti ricoverati

In caso di riscontro di lesione focale epatica sospetta per HCC, il medico dell'U.O. che ha in cura il paziente è tenuto ad avviare il processo diagnostico e stadiativo che precede il Consulto Multidisciplinare dell'HCC, eventualmente previo contatto con il medico epatologo dell'U.O.M. di Gastroenterologia. In questo caso la comunicazione della diagnosi e l'eventuale

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 12 di 28

rilascio del certificato per l'ottenimento dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologia (codice esenzione 048) spetta al medico che ha in cura il paziente.

In caso di riscontro di una lesione epatica in pazienti non inclusi nelle categorie a rischio (lesione su fegato sano) la probabilità a priori che una lesione focale epatica sia un HCC non è nota e la diagnosi definitiva deve essere necessariamente istologica, anche in caso di lesioni con pattern vascolare tipico per HCC. Se la biopsia non è tecnicamente eseguibile o non risulta diagnostica per HCC, il nodulo dovrebbe essere monitorato trimestralmente con l'ecografia e rivalutato periodicamente con RM, TC o CEUS, sottoponendolo nuovamente a biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, o comparsa di un nuovo nodulo. Tuttavia, in pazienti con rischio di morbidità e mortalità accettabili, una re-biopsia chirurgica o una resezione up-front possono essere valutate (ESMO 2018). Con l'avvento delle terapie molecolari e dell'oncologia di precisione, l'esecuzione di biopsie può essere presa in considerazione dal team multidisciplinari al fine di confermare la diagnosi.

La refertazione delle lesioni focali sottoposte a tecniche di imaging deve riportare alcune informazioni fondamentali quali il numero dei noduli visibili, le loro dimensioni, la sede e le caratteristiche di imaging con relativa ipotesi diagnostica. L'invasione macrovascolare (osservata principalmente nella vena porta) è un importante fattore prognostico frequentemente osservato nell'HCC di grandi dimensioni, ma talvolta è presente anche nell'HCC di piccole dimensioni.

I pazienti cirrotici tendono anche a sviluppare trombosi non neoplastica della vena porta. Il riscontro di trombosi portale neoplastica ha però rilevanti implicazioni prognostiche e terapeutiche; pertanto quando viene riscontrata la presenza di trombosi è importante distinguere se possibile la natura neoplastica o no. Due pattern di imaging sono abbastanza specifici e orientano verso la diagnosi di infiltrazione portale: presenza di iper-vascolarizzazione del trombo in fase arteriosa alla TC e ridotta diffusività del trombo in RM.

5.2.2 Diagnosi cito-istologica

Le modalità di esecuzione della biopsia epatica e i criteri di refertazione sono descritti nell'allegato 1.

5.2.3 Diagnosi strumentale

Le linee guida non forniscono raccomandazioni esaustive circa il completamento della stadiazione dell'epatocarcinoma in sede extraepatica. Sulla base delle indicazioni delle linee guida AISF:

- ❖ la stadiazione dell'HCC dovrebbe essere eseguita con la RM nei pazienti potenzialmente candidati alla chirurgia o a trattamenti ablativi, poiché la RM è più accurata rispetto alla TC². confermato l'HCC la stadiazione dovrà essere completata con una TC del torace basale, almeno per i pazienti suscettibili di terapia curativa. In tal caso l'effettuazione di una TC di torace + addome potrebbe essere considerato l'approccio più conveniente per valutare la diffusione del tumore. Comunque nei candidati alla resezione di nodi <2 cm la TC del torace non è obbligatoria, data la bassa probabilità di diffusione extraepatica e può essere sostituita da una radiografia del torace;
- ❖ la valutazione di torace e ossa è più strettamente raccomandata negli stadi più avanzati, poiché la probabilità di diffusione extraepatica è più alta. In tal caso l'accuratezza lievemente

² La TC è da preferire quando i tempi di esecuzione della RM non sono ottimali, tali da ritardare il completamento della stadiazione ed il trattamento

minore della TC rispetto alla RM per la individuazione dei piccoli noduli intra-epatici è meno importante ed è largamente controbilanciata dalla possibilità di ottenere una valutazione sia addominale che toracica (più le ossa nei campi studiati) nella stessa sessione, a minor costo e in tempi più brevi;

- ❖ nei pazienti candidati al trapianto la stadiazione dovrà sempre essere completata con TC del torace e scintigrafia ossea; al di fuori di tale contesto la scintigrafia va effettuata solo nel sospetto clinico di metastasi ossee;
- ❖ La PET/CT può essere presa in considerazione solo nel caso di reperti dubbi a completamento della stadiazione.
- ❖ Sempre consigliabile eseguire un'esofago-gastro-duodenoscopia nei pazienti cirrotici per la ricerca di varici esofago-gastriche (definizione del rischio emorragico) che rappresentano un fattore prognostico indipendente di morte e se presenti vanno opportunamente trattate secondo le linee guida attuali (Baveno VII).

La fase di stadiazione è affidata allo specialista dell'ambulatorio di Epatologia e/o al medico dell'U.O. che ha in carico il paziente.

5.3 STADIAZIONE

Il percorso di stadiazione ha lo scopo di:

- ❖ stabilire numero, dimensione e sede della/e lesioni e la presenza o meno di invasione vascolare;
- ❖ definire se si tratta di una malattia solo intra-epatica o anche extra-epatica;
- ❖ valutare se la malattia nasce su fegato sano o su fegato cirrotico. Nel secondo caso, definire la classe funzionale epatica con score di Child-Pugh e MELD e, se non già nota, inquadrare la causa di epatopatia ricercando anche la presenza di segni di ipertensione portale;
- ❖ valutare le condizioni generali del paziente (Performance Status) e le sue comorbidità.

Tali informazioni appaiono cruciali per definire l'iter terapeutico più appropriato e l'impatto del trattamento sulla sopravvivenza. Una volta completato il percorso di stadiazione, infatti, il paziente può essere classificato utilizzando la classificazione di Barcellona per l'epatocarcinoma (Barcelona Clinic Liver Cancer-BCLC) che consente di stratificare i pazienti in 5 diversi stadi di malattia, tenendo in considerazione sia le variabili legate al paziente che quelle legate alla malattia, permettendo anche di definirne la prognosi.

STADIO	NUMERO	DIMENSIONI	TROMBOSI neoplastica	MTS
VERY EARLY (O)	Singolo	< 2 cm	No	No
EARLY (A)	Singolo	≥ 2 cm	No	No
	2-3	≤ 3 cm	No	No
INTERMEDIATE (B)	> 3 nodi e/o > 3 cm		No	No
ADVANCED (C)	Indifferente	Indifferente	Si /No	Si
	Indifferente	indifferente	Si	Si /No
TERMINALE (D)	Indifferente			

Valutazione dello stadio sulla base delle dimensioni, del numero di noduli, della presenza di trombosi neoplastica e di metastasi.

Figura 3: Stadiazione secondo BCLC dell'HCC



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA

Revisione 02

Validato GdL 08/01/2025

Pagina 14 di 28

5.4 CONSULTO MULTIDISCIPLINARE - CMD

Una volta completata la stadiazione, il caso del paziente può essere discusso collegialmente in occasione del CMD dell'Epatocarcinoma a cui partecipano i medici referenti delle seguenti Unità Operative (*Core team*):

- U.O.M. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (a cui è affidato il coordinamento)
- U.O.M. di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Radiologia dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Neuroradiologia Diagnostica e Radiologia Interventistica dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Chirurgia Generale II dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Oncologia Medica dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Radioterapia dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Trento
- U.O. di Protonterapia dell'Ospedale di Trento
- Il Medico delle Cure Palliative verrà coinvolto nei casi candidati dal CMD a BSC.

È comunque a discrezione dello specialista gastroenterologo definire per quali pazienti sia opportuna una discussione collegiale e per quali, invece, sia possibile definire l'iter diagnostico-terapeutico basandosi sulle decisioni condivise, espresse nel presente PDT.

Riferimento per l'organizzazione del CMD (prenotazione dei casi e comunicazione della lista dei pazienti) è l'U.O.M. di Gastroenterologia che si occupa anche di informare tutti partecipanti circa la sede e le modalità di svolgimento del consulto.

Attualmente il consulto si tiene il primo e il terzo martedì di ogni mese con inizio alle ore 14.30, in presenza, presso la Sala Riunioni Dipartimentale della Chirurgia al II piano dell'Ospedale S. Chiara o da remoto.

Il medico che ha in carico un paziente con HCC è tenuto ad elaborare una relazione clinica scritta secondo lo schema allegato a questo PDT (vedi allegato n. 2: Consulto Multidisciplinare Epatocarcinoma) da inviare via mail all'infermiera referente della U.O.M. di Gastroenterologia referente per la parte gestionale del CMD dell'epatocarcinoma (consultohcc@apss.tn.it) entro le 14.00 del giorno prima del consulto.

Di norma non può essere proposto al CMD un caso per il quale non sia stato completato l'iter diagnostico previsto dall'algoritmo di stadiazione previsto per questo PDTA.

Al momento del CMD Epatocarcinoma è raccomandabile la presenza del professionista che ha proposto il caso (o di un suo sostituto), anche qualora provenga da Strutture esterne, in presenza o in video-collegamento. Tale professionista, oltre al compito di assicurare la completezza della documentazione clinica, ha anche il compito di riferire e spiegare al paziente l'esito del consulto. Nel caso non fosse possibile per il medico referente o per un suo delegato essere presente al CMD, lo stesso è tenuto ad affidare la presentazione del caso ad un medico epatologo dell'U.O.M. di Gastroenterologia previo contatto *de visu* o telefonico.

Le integrazioni diagnostiche ritenute necessarie e le opzioni terapeutiche proposte dal gruppo multidisciplinare vengono inserite nel referto definitivo che viene registrato in SIO e comunicate al paziente dal rispettivo medico di riferimento. Oltre a discutere i casi di prima diagnosi in occasione del consulto si possono rivalutare anche i pazienti con malattia residua/recidiva al follow up o in caso di comparsa di eventi significativi.



Il consulto multidisciplinare è coordinato da un case manager. Il case manager è la figura professionale con competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA. Lo stesso, su indicazione del referente gastroenterologo, si occupa della presa in carico del paziente con diagnosi di epatocarcinoma che accede al percorso diventandone il riferimento, facilitandone la partecipazione al percorso di cura, coordinando l'assistenza durante l'intero percorso e nel follow up, nel rispetto della volontà del paziente e dei suoi bisogni. La case manager ha anche il compito di verificare la completezza della documentazione clinica a supporto della discussione collegiale e supporta il responsabile del CMD nella preparazione della documentazione per la discussione del caso..

5.5 TRATTAMENTO

Le proposte terapeutiche formulate dal Gruppo Multidisciplinare tengono conto principalmente della stadiazione dell'HCC secondo la classificazione BCLC, che prevede trattamenti differenziati in base allo stadio di malattia. Tuttavia, data la complessità del contesto clinico in cui l'HCC insorge e la molteplicità delle opzioni terapeutiche che sono in continuo sviluppo, la classificazione BCLC non viene considerata come uno schema fisso da applicare rigidamente, ma come un punto di riferimento generale, essendo spesso utile optare per un approccio terapeutico personalizzato da valutare collegialmente. Ciò è particolarmente importante per l'HCC multifocale e/o di grosse dimensioni, che spesso necessita di terapie combinate e/o sequenziali. Inoltre è opportuno, in alcuni casi selezionati, considerare approcci che non sono contemplati nella classificazione BCLC, poiché non aggiornata con gli studi clinici più recenti focalizzati su nuove terapie o su nuove applicazioni di terapie standard. La scelta terapeutica definitiva, che può consistere di trattamenti singoli oppure combinati o sequenziali, viene pertanto discussa ed adattata ad ogni singolo caso.

Per il trattamento dell'epatocarcinoma sono disponibili diverse modalità terapeutiche che, a seconda dello stadio della malattia, hanno finalità curative, palliative o sintomatiche.

In particolare si ricordano:

- **Trattamento chirurgico**: il paziente viene preso in carico dalla U.O. di Chirurgia Generale II dell'Ospedale di Trento;
- **Trapianto di fegato**: il paziente viene preso in carico dall'Ambulatorio Trapianti di Fegato della U.O.M. di Gastroenterologia dell'Ospedale di Trento che gestisce i contatti con il Centro Trapianti di Fegato di riferimento;
- **Terapia con RF/MW/PEI/TACE**: la programmazione e l'organizzazione di tali trattamenti sono compito dell'U.O. che prende in carico il paziente, coordinandosi con l'U.O. di Radiologia dell'Ospedale di Trento;
- **Radioterapia**: il paziente viene valutato in prima visita ambulatoriale di radioterapia;
- **Protonterapia**: il paziente viene valutato in prima visita ambulatoriale di protonterapia;
- **Trattamento di radio-embolizzazione**: attualmente la TARE non è ancora disponibile nella nostra realtà. Qualora vi sia indicazione a questo tipo di trattamento, il paziente viene preso in carico dall'Ambulatorio Trapianti di Fegato della U.O.M. di Gastroenterologia dell'Ospedale di Trento che gestisce i contatti con il Centro a cui il paziente viene indirizzato;
- **Terapia sistemica**: il paziente viene valutato in prima visita ambulatoriale di oncologia o viene preso in carico dell'Ambulatorio Trapianti di Fegato della U.O.M. di Gastroenterologia.

Le strategie terapeutiche sono schematizzate, in base allo stadio, nella figura 5.

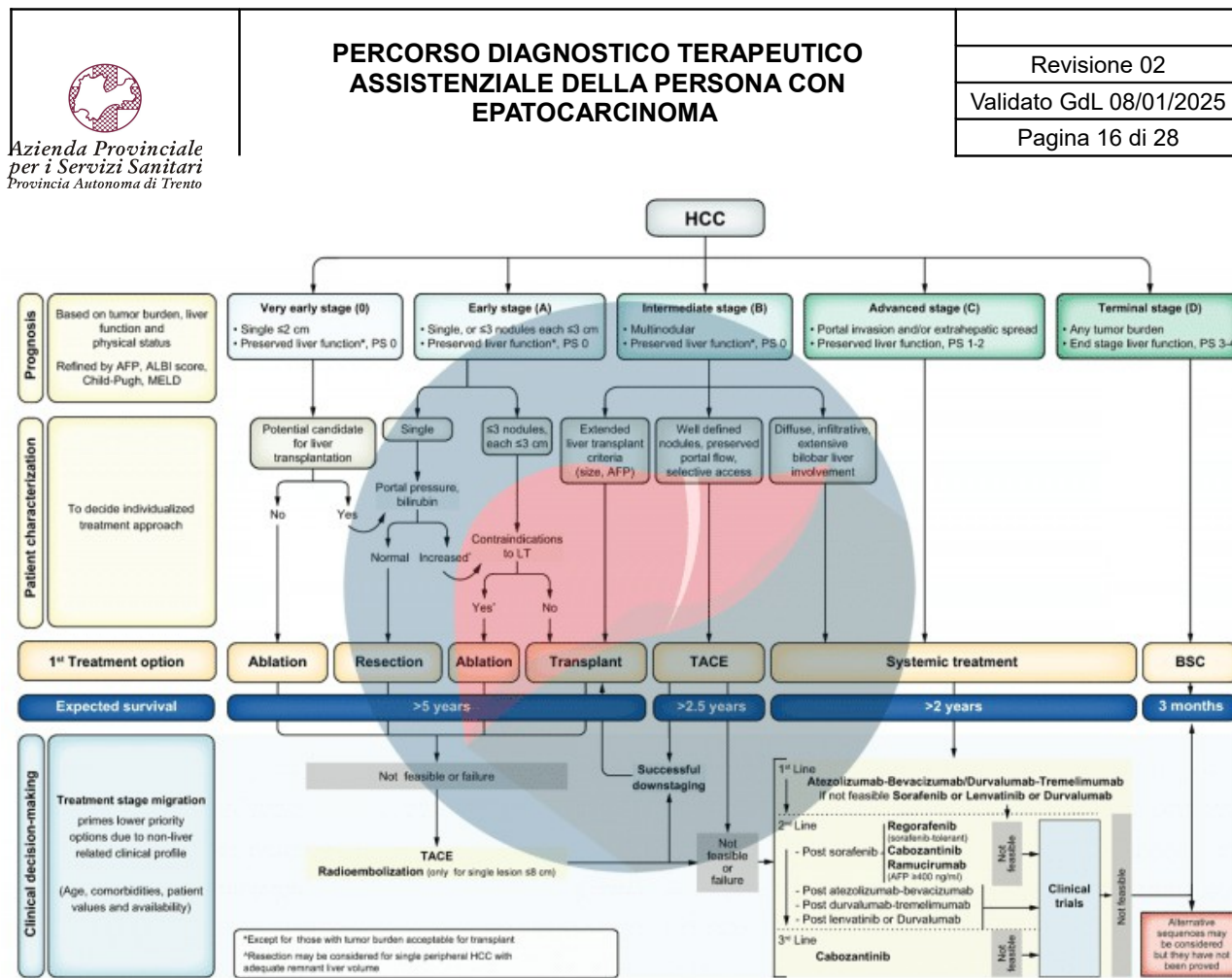


Figura 4: Stadiazione BCLC dell'HCC e relativi prognosi e trattamento.

Fonte Journal of Hepatology 2022, vol. 76, 681-693

5.5.1 TRATTAMENTO CHIRURGICO

La chirurgia rappresenta un strategia fondamentale nel trattamento dell'epatocarcinoma, consentendo di ottenere i migliori risultati rispetto a qualsiasi altro trattamento disponibile, in candidati ben selezionati la sopravvivenza a 5 anni si attesta all' 60-80%.

Il trattamento del carcinoma epatocellulare con finalità curative comprende la chirurgia resettiva, le terapie ablative loco regionali e il trapianto di fegato. Nel paziente cirrotico con HCC limitato al fegato e con una buona funzione epatica residua, il trattamento deve essere mirato alla eradicazione della neoplasia.

Nel paziente con HCC su fegato sano limitato al fegato la resezione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta, ed è raccomandata in particolare per HCC singoli di ogni dimensione, preferibilmente per tumori >2 cm, quando la funzione epatica residua e il FRL volume è mantenuto.

Nel paziente con HCC su fegato cirrotico limitato al fegato diversi sono i fattori che condizionano:

- la funzione epatica residua;
- la biologia della neoplasia;
- il tipo di resezione, inteso come volume di decurtazione parenchimale e convenzionalmente tipizzato come maggiore (asportazione di 3 o più segmenti epatici contigui) o minore.

Accanto a questi parametri vanno aggiunte le eventuali comorbidità, la presenza di una sindrome



metabolica (che incide notevolmente soprattutto sulla popolazione più giovane) e le eventuali controindicazioni di tipo anestesilogico.

Negli ultimi anni si è osservato un aumento d'incidenza di HCC su epatopatia non alcolica (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)). In questa classe di pazienti l'HCC può insorgere in assenza di cirrosi o fibrosi in questi pazienti il profilo di rischio può essere considerato simile ai pazienti cirrotici.

Le indicazioni, controindicazioni e la gestione del paziente chirurgico sono descritte nell'allegato 3.

5.5.2 TRATTAMENTO LOCO-REGIONALE RF/MW PEI

I trattamenti ablativi percutanei includono la termo-ablazione con radiofrequenze (RF), microonde (MW)) e l'alcolizzazione (PEI). Essi sono descritti nell'allegato 4.

5.5.3 TRATTAMENTO INTRA-ARTERIOSO (vedi allegato 5)

La TACE (Transcatheter Arterial ChemoEmbolization) è attualmente il trattamento di prima linea nell'HCC di stadio intermedio (Intermediate) secondo la classificazione BCLC e cioè nel paziente asintomatico, con malattia non resecabile anche multi-nodulare ma limitata, senza evidenza macroscopica di invasione vascolare o metastasi extraepatiche e con funzionalità epatica non compromessa.

È raccomandata anche nell'HCC di stadio precoce (Early) secondo la classificazione BCLC dopo esclusione o fallimento della chirurgia o dell'ablazione.

5.5.4 TRATTAMENTO RADIOTERAPICO (vedi allegato 6)

La radioterapia stereotassica ablativa (Stereotactic Ablative Radiation Therapy - SABR) è un trattamento ad alta precisione, che consente la somministrazione di alte dosi di radiazioni ad un limitato volume bersaglio.

La metodica si caratterizza per uno stretto gradiente di dose alla periferia del tumore, con potenziale risparmio degli organi sani mantenendo un accettabile profilo di tossicità.

Attualmente non vi sono linee guida chiare in termini di indicazioni, modalità di frazionamento e dose totale di prescrizione.

5.5.5 PROTONTERAPIA (allegato 7)

All'interno delle opzioni di trattamento radioterapico, la protonterapia si distingue come l'opzione attualmente più avanzata. Le proprietà intrinseche del fascio protonico unite alle caratteristiche tessutali dell'organo epatico (tessuto omogeneo) ed al suo pattern di risposta alle radiazioni (sensibile alle dosi medie erogate) rendono la protonterapia lo strumento radioterapico con il potenziale più alto in termini di efficacia per il trattamento radioterapico dei tumori primitivi epatici e con la migliore capacità di ridurre i possibili effetti collaterali al parenchima sano.

5.5.6 TRATTAMENTO DI RADIO-EMBOLETTIZZAZIONE (allegato 8)

La radio-embolizzazione (TARE) è una radioterapia intra-epatica selettiva intrarteriosa (^{90}Y o ^{166}Ho) senza effetto ischemizzante, ma con tropismo per le lesioni ad alta vascolarizzazione arteriosa. La penetrazione dell'emissione è di circa 2.5 mm, quindi, senza danni radio-indotti ai tessuti non direttamente embolizzati.



5.5.7 TERAPIA SISTEMICA (allegato 9, figura 5)

Il trattamento medico viene considerato in caso di HCC in stadio avanzato o intermedio non suscettibile di terapie loco-regionali (ablazione, resezione, trapianto, TACE, TARE) e con buona classe funzionale secondo Child. Altri criteri da valutare sono il Performance status, l'assenza di ipertensione severa (HVPg > 12 mmHg e/o presenza di varici esofago-gastriche a elevato rischio di sanguinamento) e l'assenza di piastrinopenia severa (conta piastrinica $\leq 75 \times 10^9/L$).

La scelta della terapia oncologica dovrà quindi tenere conto di tutti i fattori sovra citati e anche di eventuali protocolli di studio disponibili. È opportuno considerare una valutazione epatologica per le eventuali terapie di supporto in corso di trattamento.

Le Unità Operative designate per la somministrazione delle terapia sistemiche sono l'U.O. di Oncologia Medica dell'Ospedale Santa Chiara (con annessi Day Hospital oncologici periferici) e l'U.O. di Gastroenterologia dell'Ospedale Santa Chiara. In Oncologia verranno seguiti tutti i pazienti con nuove diagnosi di HCC in stadio avanzato-intermedio non suscettibili di terapia loco regionali; mentre la Gastroenterologia avvierà i trattamenti sistemiche (dalla 1° linea alle linee successive fino alla Best Supportive Care) ai pazienti già in carico al team epatologico e in evoluzione clinica.

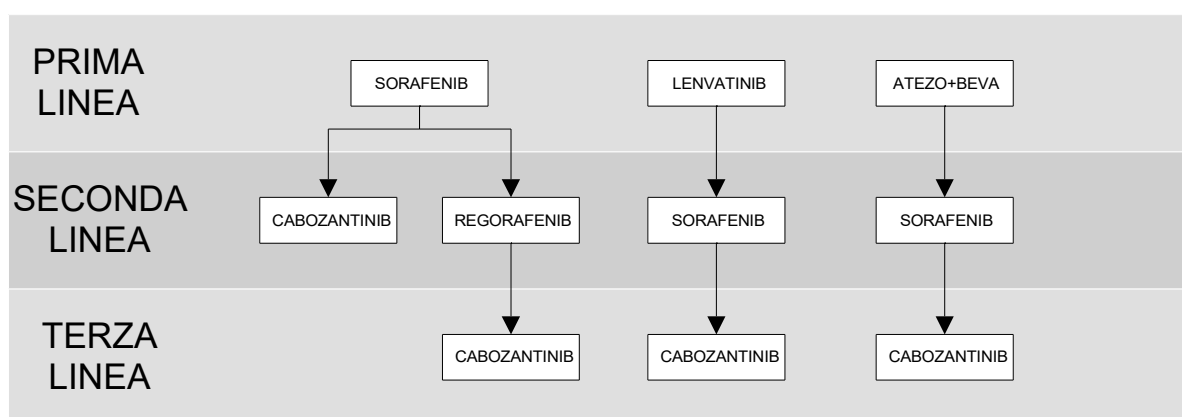


Figura 6: Algoritmo terapia medica sulla base della terapia di prima linea Aggiornato al 2023

5.5.8 CURE SIMULTANEE E CURE PALLIATIVE

Modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia è da anni oggetto di grande attenzione, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del paziente in tutte le fasi della malattia.

In particolare l'obiettivo delle cure palliative precoci concomitanti alle terapie antitumorali (cure simultanee) è quello di controllare il dolore e altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico.

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia.

La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire l'integrazione dei diversi specialisti, in modo da assicurare la continuità dell'assistenza nei diversi setting di cura (domicilio, RSA, hospice ed ospedale). Le figure professionali principalmente coinvolte nelle cure simultanee sono il medico di medicina generale/medico di RSA, l'oncologo medico di riferimento, il nutrizionista/dietista, lo psicologo, l'infermiere.

Lo specialista di APSS può richiedere l'attivazione delle cure simultanee per i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- ❖ malattia avanzata, non terminale;
- ❖ terapie antitumorali in corso;
- ❖ presenza di sintomi/segni complessi: sindrome epatorenale, alterazioni emocoagulative, denutrizione, distress psicologico;
- ❖ necessità di ricevere cure continuative.

Per cure palliative s'intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Le cure palliative sono attivabili sia da uno specialista che dal medico di medicina generale quando sono presenti i seguenti criteri:

- terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato;
- clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

5.6 FOLLOW-UP

Il follow-up dopo il trattamento dell'HCC ha le seguenti finalità:

- ❖ valutare l'efficacia dei trattamenti specifici;
- ❖ monitorizzare le condizioni generali e la funzione epatica residua;
- ❖ identificare precocemente eventuali complicanze, da trattare nel modo più idoneo alla gravità delle stesse;

- ❖ diagnosticare precocemente la comparsa di recidiva della lesione trattata e/o di nuove lesioni da trattare;
- ❖ identificare pazienti con malattia in progressione, non più suscettibili di terapie specifiche, da avviare alla terapia palliativa.

Il follow-up radiologico varia a seconda del tipo di trattamento effettuato e della stadiazione dell'HCC e viene sospeso se il paziente presenta progressione di malattia, comorbidità o compromissione della funzionalità epatica che controindicano un eventuale ulteriore trattamento.

In caso di recidiva il caso viene ridiscusso al consulto Multidisciplinare dell'Epatocarcinoma; in assenza di recidiva il paziente prosegue il follow-up presso l'ambulatorio di Epatologia della U.O.M. di Gastroenterologia.

Follow-up nel paziente sottoposto a trattamento chirurgico

Il follow-up dei soggetti sottoposti a chirurgia resettiva per HCC prevede una sorveglianza trimestrale per i primi 2 anni con TC addome con m.d.c. e/o RM associati ad esami di laboratorio che valutino la funzione epatica, comprensivi del dosaggio di alfafetoproteina. La TC o la RM addominale possono essere alternate con la Ecografia epatica +/- m.d.c.. Nei soggetti che hanno una "disease free survival" > 2 anni, la sorveglianza può diventare semestrale con le stesse metodiche di imaging.

Follow-up nel paziente sottoposto a trattamento loco regionale, TACE o radioterapia

La valutazione della risposta alla terapia loco regionale va fatta eseguendo RM con m.d.c. o TC con m.d.c. dopo circa 40 giorni, associata ad esami di laboratorio che valutino la funzione epatica, comprensivi del dosaggio di alfafetoproteina. Il successivo follow-up è analogo a quello dei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva.

Follow up nel paziente sottoposto a protonterapia

Terminato il trattamento protonterapico vengono fornite al paziente indicazioni per la prosecuzione delle cure e del follow-up, che prevedono una prima rivalutazione clinica ambulatoriale eseguita presso gli ambulatori del centro di protonterapia con esami ematici e di funzionalità epatica a circa un mese dal termine del trattamento. Ad ogni visita clinica di follow-up è richiesta l'esecuzione di esami ematici di funzionalità epatica. A circa 40 giorni sarà effettuata TC addome con m.d.c. e/o RM addome con m.d.c. di rivalutazione. Le successive rivalutazioni strumentali verranno eseguite ogni 4-6 mesi. Eventuali integrazioni terapeutiche verranno discusse in sede di Consulto Multidisciplinare.

Follow-up nel paziente sottoposto a trapianto di fegato

Il paziente viene seguito dall'ambulatorio Trapianti di Fegato della U.O.M. di Gastroenterologia dell'Ospedale di Trento in contatto con il Centro Trapianti di riferimento per ciascun paziente.

Follow-up nel paziente sottoposto a terapia sistemica

Nel caso venga posta indicazione a terapia sistemica, il paziente viene preso in carico dall'Ambulatorio Trapianti di Fegato della U.O.M. di Gastroenterologia dell'Ospedale di Trento o dall'U.O. di Oncologia Medica. La prima rivalutazione morfologica dopo l'inizio della terapia sistemica viene usualmente programmata a circa 3 mesi.

Nei casi in cui vi fosse indicazione a sola terapia di supporto non è indicato alcun follow-up

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 21 di 28

strumentale ed il paziente verrà seguito con le modalità indicate al paragrafo 5.7.

6. INDICATORI E MONITORAGGIO DEL PERCORSO

Gli indicatori saranno oggetto di valutazione da parte del Servizio Epidemiologia clinica e valutativa di APSS rispetto alla loro calcolabilità e, pertanto, potranno essere suscettibili di modifica.

Indicatori generici

- ❖ Tempo di attesa della fase diagnostica (differenza tra la data del primo riscontro di lesione focale epatica sospetta per HCC e la data del consulto multidisciplinare)
 Standard: > 90% entro 4 settimane
 Fonte dei dati: software gestionale in uso presso l'Endoscopia digestiva e SIO
- ❖ Sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi
 Standard > 20%
 Fonte dei dati: dati statistici provinciali e dati registro tumori

Indicatori chirurgia

- Numero di interventi chirurgici/anno per neoplasie del fegato: delibera D.G. di APSS n. 122 del 4 marzo 2016 n. 20/anno.
- Numero di resezioni R0 (radicalità chirurgica): 90%.
- Overall mortality a 30 e 90 giorni: <5%.
- Degenza mediana < 7 gg per resezioni mini invasive (codice intervento ICD-IXCM: 50.22): 90%.

Fonte dei dati: software gestionale SIO, software gestionale anatomia patologica

Indicatori DATA DIAGNOSI-INIZIO TERAPIA SISTEMICA

- Tempo di attesa della fase terapeutica, ovvero dalla data del Consulto Multidisciplinare alla data di inizio della terapia sistemica.
- Standard >90% entro 4 settimane.
 Fonte dei dati: software gestionale Endoscopia digestiva, Oncosys e SIO.

A distanza di un anno è previsto un incontro del gruppo di lavoro per l'analisi degli indicatori, la verifica del percorso e le criticità individuate.

7. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

- Comunicazione a tutti i dipendenti tramite notiziario settimanale FastNews di APSS della disponibilità del percorso.
- Pubblicazione del PDTA nel sito intranet di APSS.
- Incontri di presentazione/formazione con i professionisti coinvolti nel percorso
- Presentazione del documento alle Associazioni.

8. ALLEGATI

- Allegato n. 1: Biopsia epatica: modalità di esecuzione e refertazione
- Allegato n. 2: Scheda Presentazione per consulto multidisciplinare epatocarcinoma
- Allegato n. 3: Trattamento chirurgico
- Allegato n. 4: Trattamento loco-regionale RF/MW PEI
- Allegato n. 5: Trattamento intra-arterioso
- Allegato n. 6: Trattamento radioterapico
- Allegato n. 7: Protonterapia
- Allegato n. 8: Trattamento di radio-embolizzazione
- Allegato n. 9: Terapia sistemica

9. DESTINATARI

PER COMPETENZA:

Personale medico e delle professioni sanitarie delle Unità Operative dei Dipartimenti afferenti al Servizio Ospedaliero Provinciale e dei Dipartimenti territoriali. In particolare:

- Dipartimento Chirurgico
- Dipartimento Chirurgico specialistico
- Dipartimento Medico
- Dipartimento Medico specialistico
- Dipartimento Radiologie
- Dipartimento Laboratori
- Dipartimento Cure Primarie
- Direzione Professioni sanitarie – Dipartimento Cure Primarie
- Medici di Medicina Generale
- Direttori di Distretto
- Specialisti ambulatoriali interni
- Direzioni Mediche Ospedaliere
- Direzione Professioni Sanitarie – Servizio Ospedaliero Provinciale

PER CONOSCENZA

- Direzione Generale
- Direzione Sanitaria
- Direzione Amministrativa
- Direzione per l'Integrazione Socio-Sanitaria
- Dipartimento di Prevenzione
- Servizio Ospedaliero Provinciale
- Servizio Governance Clinica
- Strutture Private convenzionate

10. RIFERIMENTI

- Edmonson HA, Steiner PE. *Primary carcinoma of the liver*. Cancer. 1954;7:462-503.

- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer*; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
- Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V, De Carlis L, Zhou J, Roayaie S, et al. *Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg 2018;268(5):868–875.
- Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. *The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer*. Hepatology 2015;62(2):440–451.
- Vibert E, Schwartz M, Olthoff KM. *Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol. 2020 Feb;72(2):262-276. doi: 10.1016/j.jhep.2019. 11.017. PMID: 31954491.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida Epatocarcinoma*. Edizione 2020.
- (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Epatocarcinoma.pdf)
- Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. J Hepatol 2018;69(2):406–460
- Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. *Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma*. JAMA Surgery 2016;151(9):846
- Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. *A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology 2009;137 (3):850–855
- Ikai I, Kudo M, Arai S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, et al. *Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan*. Hepatol Res 2010;40(11):1043–1059
- Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. *Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology 2014;146(7):1691–1700.e3
- Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. *Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion*. J Hepatol 2016;65(5):938–943
- Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, Aroori S, Belli G, Besselink M, Briceno J, Gayet B, D'Hondt M, Lesurtel M, Menon K, Lodge P, Rotellar F, Santoyo J, Scatton O, Soubrane O, Sutcliffe R, Van Dam R, White S, Halls MC, Cipriani F, Van der Poel M, Ciria R, Barkhatov L, Gomez-Luque Y, Ocana-Garcia S, Cook A, Buell J, Clavien PA, Dervenis C, Fusai G, Geller D, Lang H, Primrose J, Taylor M, Van Gulik T, Wakabayashi G, Asbun H, Cherqui D. *The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation*. Ann Surg. 2018 Jul;268 (1):11-18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524. PMID: 29064908
- Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, Shichun L, Weidong D. *Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Surg Endosc 2019;33(8):2396–2418

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA	
		Revisione 02
		Validato GdL 08/01/2025
		Pagina 24 di 28

- Tsimigras DI, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Paredes AZ, Bagante F, et al. *Effect of surgical margin width on patterns of recurrence among patients undergoing R0 hepatectomy for T1 hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis*. J Gastrointest Surg 2019
- Lu L, Zeng J, Wen Z, Tang C, Xu N. *Transcatheter arterial chemoembolisation followed by*

three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation

alone for primary hepatocellular carcinoma in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012244. DOI: 10.1002/14651858.CD012244.pub2

- Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. *Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence*. Cancer Treat Rev. 2019 Jan;72:28-36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30447470
- Iezzi R, Pompili M, Rinninella E, Annicchiarico E, Garcovich M, Cerrito L, Ponziani F, De Gaetano A, Siciliano M, Basso M, Zocco MA, Rapaccini G, Posa A, Carchesio F, Biolato M, Giuliani F, Gasbarrini A, Manfredi R; HepatoCatt Study Group. *TACE with degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib*. Eur Radiol. 2019 Mar;29(3):1285-1292. doi: 10.1007/s00330-018-5692-8. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171360
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628281
- AIOM Linee guida Epatocarcinoma 2020
- Chen C.P et al. *Role of Radiotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma*. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2019 vol. 7 | 183–190
- Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. *Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol 2013; 31:1631
- Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. *Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma*. J Clin Oncol 2016; 34:452
- Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. *Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization*. Cancer 2012; 118:5424
- Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. *Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81:e447
- Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. *Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84:355
- Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, et al. *Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy*. Radiat Oncol 2012; 7:166

- Honda Y, Kimura T, Aikata H, et al. *Pilot study of stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology 2014; 61:31
- Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. *Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients*. Acta Oncol 2014; 53:399
- Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. *High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma*. Radiat Oncol 2013; 8:250
- Ohri N, Jackson A, Mendez Romero A, et al. *Local control following stereotactic body radiotherapy for liver tumors: a preliminary report of the AAPM Working Group for SBRT (abstract)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90 (1, suppl):S52
- Rim CH, Kim HJ, Seong J. *Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Radiother Oncol 2019; 131:135
- Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. *A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy*. Cancer 2020; 126:363
- Yoon SM, Lim YS, Park MJ, et al. *Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma*. PLoS One 2013; 8:e79854
- Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. *Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response*. J Surg Oncol 2012; 105:692
- Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. *Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:810
- Kats A et al. *Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation*. IJROBP 2012;83(3):895-900
- Kim J Yet al. *Hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis*. Radiat Oncol.2013 Jan 16;8(1):15
- Guckenberger M et al. *Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:297-304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.005
- Brock KK. *Deformable Registration Accuracy Consortium. Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:583–96
- Brock KK. *Imaging and image-guided radiation therapy in liver cancer*. Semin Radiat Oncol. 2011;21:247–55
- Guckenberger M, Sweeney RA, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, et al. *Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:297–304
- Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. *Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol. 2013;31:1631–9.
- CCN Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Hepatobiliary cancers. Version 2.2014 available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.

- Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. *Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e447-453.
- Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, et al. *Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma*. Radiother Oncol. 2014.
- Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. *Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. J Clin Oncol. 2016;34:460–8.
- Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. *A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:831–6.
- Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, et al. *Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus*. Cancer. 2005;104:794–801.
- Dionisi F, Widesott L, Lorentini S, Amichetti M. *Is there a role for proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma? A systematic review*. Radiother Oncol. 2014;111:1–10
- Dionisi F, Brolese A, Siniscalchi B, Giacomelli I, Fracchiolla F, Righetto R, et al. *Clinical results of active scanning proton therapy for primary liver tumors*. Tumori. 2020;300891620937809.
- Fracchiolla F, Dionisi F, Righetto R, Widesott L, Giacomelli I, Cartechini G, et al. *Clinical implementation of pencil beam scanning proton therapy for liver cancer with forced deep expiration breath hold*. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2020.
- *Radiation Therapy With Protons or Photons in Treating Patients with Liver Cancer* - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03186898>.
- Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. *Protons versus Photons for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Liver Decompensation and Overall Survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105:64–72.
- Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. *Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation*. J Gastrointest Oncol. 2019;10:999–1009.
- Gandhi SJ, Liang X, Ding X, Zhu TC, Ben-Josef E, Plastaras JP, et al. *Clinical decision tool for optimal delivery of liver stereotactic body radiation therapy: Photons versus protons*. Practical Radiation Oncology. 2015;5:209–18.
- *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. 2017;155.
- Padia SA, Lewandowski RJ, Johnson GE, Sze DY, Ward TJ, Gaba RC, Baerlocher MO, Gates VL, Riaz A, Brown DB, Siddiqi NH, Walker TG, Silberzweig JE, Mitchell JW, Nikolic B, Salem R; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions*. Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR, 09 Nov 2016, 28(1):1-15. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.09.024. PMID: 27836405.



- Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29 (Suppl 4): iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
- Sofocleous CT, Boas FE. *Radiation Segmentectomy for Hepatocellular Carcinoma: Ready for Prime Time?* Radiology 2018; 287:1059–1060. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180163>.
- Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, Kulik L, Ganger D, Desai K, Thornburg B, Mouli S, Hickey R, Caicedo JC, Abecassis M, Riaz A, Salem R. *Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma*. Radiology 2018; 287:1050–1058. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171768>.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen YH, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med 2018; 379:54-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1717002. PMID: 28687477.
- Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. *Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies*. J Hepatol. 2017 Nov;67(5):999-1008. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.026.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G, RESORCE Investigators. *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. PMID: 27932229.
- Cammà C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A, Gasbarrini A, Villa E, Zavaglia C, Bruno R, Colombo M, Craxi A, WEF study group; SOFIA study group. *Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology. 2013 Mar;57(3):1046-54. doi: 10.1002/hep.26221. PMID: 23299720.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Young W, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. *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 Jan;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. PMID: 19095497.
- Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Gerolami R, Capareello C, Cabrera R, Chang C, Sun W, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Bruix J. *Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial*. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010. PMID: 29704513.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1. PMID: 29433850.



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PERSONA CON EPATOCARCINOMA

Revisione 02

Validato GdL 08/01/2025

Pagina 28 di 28

- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, Cosme de Oliveira A, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med 2008; 359:378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514
- Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. *Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia*. J Clin Oncol. 2013 Oct 1;31(28):3501-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5643. PMID: 23980077
- Reiss KA, Yu S, Mamtani R, Mehta R, D'Addeo K, Wileyto EP, Taddei TH, Kaplan DE. *Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study*. J Clin Oncol. 2017 Nov 1;35(31):3575-3581. doi: 10.1200/JCO.2017.73.8245. PMID: 28872925.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida Tumori dell'Anziano*. Edizione 2019.
- Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019;71:115-129.
- Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Abdom Radiol (NY) 2016;41:33-41
- Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1624-1636
- Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2018;36:1913-1921.
- Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2019;71:1164-1174.
- National Comprehensive Cancer Network - ed 2023
- Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, Jou JH, Kulik LM, Agopian VG, Marrero JA, Mendiratta-Lala M, Brown DB, Rilling WS, Goyal L, Wei AC, Taddei TH. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023 May 22. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466. Epub ahead of print. PMID: 37199193
- Linee guida AIOM Epatocarcinoma, Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 20 febbraio 2023