2013

GRUPPO DI STUDIO

TUMORI del FEGATO

PDTA DELL'EPATOCARCINOMA

A cura di:

Patrizia Carucci (coordinatrice)

Marco Amisano
Michela Burlone
Daniela Campion
Ezio David
Riccardo Faletti
Laura Fanchini
Carlo Gazzera
Alessia Guarneri
Paolo Moretto
Gianluca Paraluppi
Patrizia Racca
Mauro Salizzoni
Marco Tabone
Umberto Ricardi
Mario Rizzetto
Andrea Veltri

Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio sui

TUMORI del FEGATO così composto:

Ambrosi Sabrina, Amisano Marco, Barisone Francesca, Bosco Martino, Buosi Roberta, Burlone Michela, Carbone Roberto, Carucci Patrizia, Dal Canton Orietta, David Ezio, Doriguzzi Andrea, Fanchini Laura, Fenoglio Luigi, Ferrero Alessandro, Finocchiaro Concetta, Franco Pierfrancesco, Gaia Silvia, Garavoglia Marcello, Gazzera Carlo, Giuffrida Maria Carmela, Guarneri Alessia, Grosso Maurizio, Mauro Margherita, Moretto Paolo, Oldani Alberto, Ostellino Oliviero, Paraluppi Gianluca, Pirisi Mario, Porcellana Vittoria, Ravazzoni Ferruccio, Ribero Dario, Ricardi Umberto, Rocca Rodolfo, Sponghini Pietro, Tabone Marco, Vaudano Giacomo, Veltri Andrea, Viora Tiziana.

Indice

1. Introduzione …..... pag. 4
   - 1.1 Epidemiologia …..... pag. 4
   - 1.2 Screening e sorveglianza …..... pag. 7
     - per chi?
     - come?
   - 1.3 Diagnosi …..... pag. 9
     - 1.3.1 Considerazioni sulla RM …..... pag. 11
     - 1.3.2 Considerazioni sulla CEUS …..... pag. 12
2. Istologia …..... pag. 15
3. Stadiazione …..... pag. 17
4. Terapia …..... pag. 20
   - 4.1 Terapie loco-regionali …..... pag. 23
     - 4.1.1 Ablazioni percutanee …..... pag. 23
       - 4.1.1.i Trattamenti intrarteriosi …..... pag. 24
       - 4.1.1.ii TACE convenzionale (cTACE) …..... pag. 24
       - 4.1.1.iii Embolizzazione senza chemioterapia (TAE) …..... pag. 24
       - 4.1.1.iv Drug-eluting-beads – TACE (DEB-TACE) …..... pag. 25
       - 4.1.1.v Trattamenti combinati …..... pag. 26
     - 4.1.2 Trapianto di fegato ed epatocarcinoma …..... pag. 31
       - 4.1.2.i Criteri di inserimento in lista attiva di trapianto.... pag. 32
       - 4.1.2.ii Gestione dei pazienti in lista d'attesa …..... pag. 33
       - 4.1.2.iii Gestione del paziente dopo trapianto …..... pag. 33
       - 4.1.2.iv Trattamento della recidiva di HCC dopo trapianto.. pag. 33
       - 4.1.2.v Trapianto di fegato da donatore vivente …..... pag. 34
   - 4.2. Terapia medica: sorafenib …..... pag. 34
   - 4.3. Radioembolizzazione: identificazione del miglior candidato a terapia con radioembolizzazione nel paziente affetto da HCC avanzato …..... pag. 35

4.4 La radioterapia stereotassica ablativa nell'epatocarcinoma …..... pag. 38
- indicazioni cliniche …..... pag. 38
- criteri di eligibilità …..... pag. 39
- valutazione della risposta e della tossicità …..... pag. 39

ALLEGATO: PROTOCOLLO OPERATIVO NELL'HCC.

APPENDICE - ALLEGATO 1: LETTERA STANDARD PER IL MONITORAGGIO CLINICO

APPENDICE - ALLEGATO 2 A: GUIDA ALLA REFERTAZIONE US DELL'HCC.

APPENDICE - ALLEGATO 2 B: PROTOCOLLO OPERATIVO CEUS.

APPENDICE - ALLEGATO 2 C: CRITERI STANDARD PER LO STUDIO RADIOLOGICO: TC E RMN.

APPENDICE - ALLEGATO 2 D: GUIDA ALLA REFERTAZIONE TC E RM DELL'HCC.

APPENDICE - ALLEGATO 3: PERFORMANCE STATUS – CHILD PUGH – STADIAZIONE HCC – STADIAZIONE BCLC.

APPENDICE - ALLEGATO 4: SISTEMA STADIATIVO BCLC.

APPENDICE - ALLEGATO 5: PROTOCOLLO OPERATIVO SORAFENIB.

APPENDICE - ALLEGATO 6A: FLOW-CHART FOLLOW UP RESEZIONE HCC.

APPENDICE - ALLEGATO 6B: FLOW-CHART FOLLOW UP TERAPIE LOCO-REGIONALI.

1. INTRODUZIONE

Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr.ssa Daniela Campion, Prof. Mario Rizzetto

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la più frequente neoplasia maligna primitiva del fegato (90%), con incidenza in progressivo aumento. Rappresenta il 7% di tutti i tumori maligni; è la quinta neoplasia più diffusa al mondo nel sesso maschile e la settima in quello femminile.

La maggior parte dei nuovi casi di HCC si riscontra nei paesi in via di sviluppo, soprattutto dove l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è endemica: l'85% dei casi è distribuito infatti nel Sud-Est dell'Asia e nell'Africa sub-Sahariana. Nei paesi sviluppati l'incidenza è bassa (2.5-5/100000), ad eccezione del sud dell'Europa, ad incidenza intermedia (10.5-14/100000).

In Asia ed in Africa l'HCC spesso insorge sul fegato non cirrotico, mentre nei paesi occidentali la cirrosi, di qualunque eziologia, rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo della neoplasia e ne influenza in maniera determinante l'iter terapeutico, che deve tener conto della riserva funzionale epatica residua del paziente; in tale contesto l'HCC raramente compare prima dei 40 anni e presenta un picco di incidenza intorno ai 70 anni. Esso è più frequente nel sesso maschile (4 volte maggiore).

I principali fattori di rischio, comuni allo sviluppo dell'epatopatia cronica e dell'epatocarcinoma, sono rappresentati dalle infezioni virali da HBV e HCV (virus dell'epatite C), dall'abuso alcolico e molto probabilmente dalla NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease).

Nel mondo esistono circa 400 milioni di persone infette dall'HBV e 170 milioni infette dall'HCV: tali infezioni sono la causa principale dello sviluppo dell'HCC. L'OMS ha inserito l'HBV e l'HCV nel "gruppo1" dei cancerogeni umani e l'HBV è stato classificato come il più importante agente oncogeno noto dopo il fumo di tabacco.

Da una meta-analisi di 32 studi caso-controllo è emerso un rischio relativo (RR) per l'HCC di 20 per i portatori di HBV, di 24 per quelli di HCV e di 135 per la compresenza di entrambi i marcatori.

Complessivamente l'HCC nel mondo è associato all'HBV nel 54% dei casi e all'HCV nel 31% dei casi, ma con distribuzione assai differente nei vari paesi (Fig.1).

Geographic area	AAIR	Risk factors		Alcohol	Others
	M/F	HCV (%)	HBV (%)	(%)	(%)
Europe	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
Southern	10.5/3.3				
Northern	4.1/1.8				
North America	6.8/2.3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia and Africa		20	70	10	10 (Aflatoxin)
Asia	21.6/8.2				
China	23/9.6				
Japan	20.5/7.8	70	10-20	10	10
Africa	1.6/5.3				
WORLD	16/6	31	54	15	

Fig. 1: distribuzione geografica dei principali fattori di rischio per HCC nel mondo (EASL 2012)

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. La distribuzione dei vari fattori di rischio nella popolazione è estremamente variabile nelle diverse regioni ed etnie (Fig.2).

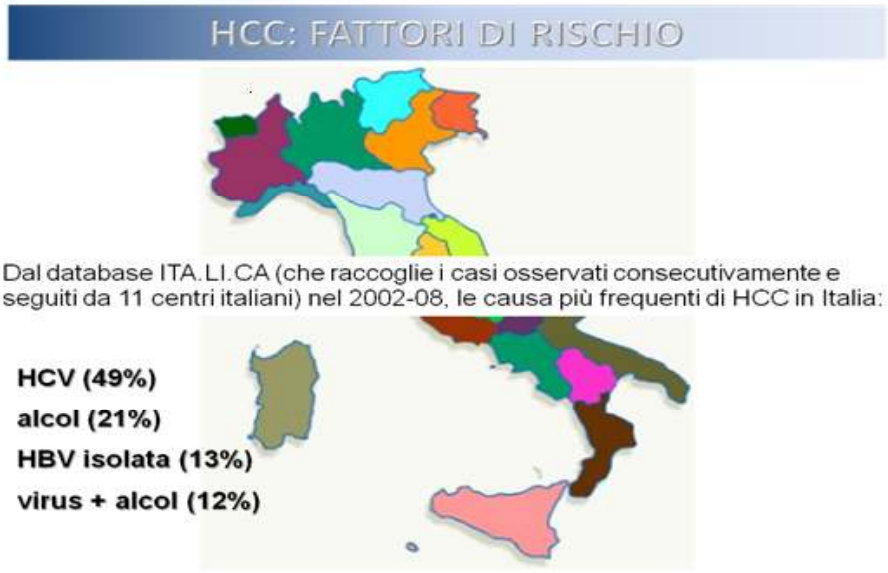


Fig. 2: distribuzione geografica dei principali fattori di rischio per HCC in Italia

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

In Italia ogni anno 3-5 cirrotici su 100 sviluppa l'HCC; circa un terzo dei cirrotici si ammala di epatocarcinoma nel corso della vita.

1.2 SCREENING E SORVEGLIANZA

- PER CHI?

L'identificazione di una popolazione a rischio (pazienti cirrotici) insieme all'ampia diffusione di esami poco costosi e scarsamente invasivi (ecografia, marcatori tumorali) e la disponibilità di trattamenti potenzialmente curativi hanno determinato lo sviluppo e la diffusione di programmi di screening/sorveglianza mirati alla diagnosi precoce dell'HCC e al miglioramento della sopravvivenza.

Analisi di costo-efficacia suggeriscono che lo screening e la sorveglianza per l'HCC sono giustificati dal un punto di vista di costo/efficacia se l'incidenza annuale della neoplasia è:

≥ 1.5% nei cirrotici

≥0.2% nei pazienti con infezione da HBV

Questi livelli soglia sono raggiunti da tutti i cirrotici (indipendentemente dall'eziologia) e da alcune categorie di pazienti con infezione cronica da HBV e da HCV (Fig.3).

AASLD PRACTICE GUIDELINE

Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update

Jordi Bruix[1] and Morris Sherman[2]

Surveillance recommended		
Population group	**Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG)(%/year)**	**Incidence of HCC**
Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year
Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year
Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history
African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age
Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2-1.5	3-8%/yr
Hepatitis C cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Stage 4 primary biliary cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Genetic hemachromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Other cirrhosis	1.5	Unknown
Surveillance benefit uncertain		
Hepatitis B carriers younger than 40 (males) or 50 (females)	0.2	< 0.2%/yr
Hepatitis C and stage 3 fibrosis	1.5	< 1.5%/yr
Non-cirrhotic NAFLD	1.5	< 1.5%/yr

Fig. 3: gruppi per i quali è raccomandata la sorveglianza per l'HCC o per i quali il rischio di HCC è aumentato, ma l'efficacia della sorveglianza non è stata dimostrata (AASLD).

In base ai dati della letteratura le linee guida raccomandano univocamente di effettuare screening e sorveglianza per l'HCC, identificando, con buona concordanza, i pazienti a rischio (Fig. 4-5).

Linee guida	Popolazione target	
	Epatite cronica B e C	Cirrosi
EASL, 2011	HBV: epatite attiva o storia familiare di CE HCV: Fibrosi avanzata F3 (Metavir)	Child-Pugh A & B Child-Pugh C se indicato il trapianto
AASLD, 2011	HBV, non cirrotici: ALT + DNA + Asiatici: maschi, età ≥ 40 anni femmine: età ≥ 50 anni Africani: età > 20 anni	Qualsiasi eziologia Deficit di alfa 1-antitripsina Epatite autoimmune Steatoepatite non alcolica (?)

Fig. 4: pazienti per cui è raccomandata la sorveglianza da parte delle Società per lo studio del Fegato Europee (EASL-EORTC) ed Americana (AASLD)

- Cirrhotic patients, Child-Pugh class A and B (evidence 2b, strength B)
- Cirrhotic patients, Child-Pugh class C awaiting liver transplantation (evidence 5, strength D)
- Non cirrhotic patients with chronic hepatitis B or inactive hepatitis B carriers with viraemia >2000 UI/ml (evidence 3b, strength B for Western patients; evidence 1b, strength A for Asian patients)
- Non cirrhotic patients with chronic hepatitis C and liver fibrosis ≥F3 Metavir (o ≥10 kpa at transient elastography [Fibroscan®]) (evidence 5, strength D for Western patients; evidence 3b, strength B for Asian patients)
- Successfully treated patients with chronic hepatitis B and C (undetectable viraemia), but belonging to any of the previous at risk categories prior to starting antiviral treatment (*evidence 5, strength D*)

Fig. 5: pazienti per cui è raccomandata la sorveglianza secondo l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

E' importante sottolineare che per i pazienti con epatopatia virale, dopo la soppressione della viremia (ottenuta spontaneamente o con terapia), il rischio è ridotto, ma non azzerato: bisogna quindi continuare la sorveglianza!

La sorveglianza dei pazienti in lista trapianto è raccomandata perché il riscontro dell'HCC:

a) modifica la priorità in lista d'attesa

b) se il tumore supera i criteri convenzionali di trapiantabilità (criteri di Milano) ciò determina l'uscita dalla lista

Il prerequisito fondamentale della sorveglianza è l'assenza di controindicazioni alle terapie curative e palliative per l'HCC, perciò è giustificata nei pazienti cirrotici Child A/B, in discrete condizioni generali (PS, performance status, 0-2) e in quelli Child C solo se in lista OLT, mentre non è associata ad un guadagno di sopravvivenza in pazienti Child C e/o con PS >2, non candidabili all'OLT.

Lo scopo di screening e sorveglianza è quello di identificare il tumore in uno stadio molto precoce, quando è ancora suscettibile di trattamenti curativi radicali, con potenziale beneficio sulla

sopravvivenza; l'ideale sarebbe quindi di identificare lesioni "molto precoci" (singole, <2 cm), per le quali i fattori di rischio evolutivo (microinvasione vascolare e microsatellitosi) sono ridotti al minimo.

- COME?

L'ecografia (US), effettuata da un medico esperto nella valutazione del fegato, rappresenta la migliore strategia per screening e sorveglianza dell'HCC, in termini di costo/efficacia, indipendentemente dall'eziologia della malattia epatica associata.

L'ecografia (US) è un esame molto diffuso, poco costoso, non invasivo; applicata allo screening ha una sensibilità del 58-89% ed una specificità superiore al 90%. Può evidenziare noduli neoplastici anche <2 cm, con un'accuratezza variabile dal 50% al 90%.

L'esame deve essere effettuato a cadenza semestrale; le linee guida concordano sul fatto che non c'è alcuna indicazione a ridurre l'intervallo di tempo nei pazienti a più elevato rischio: non migliora la prognosi e peggiora il rapporto costo/efficacia.

Il dosaggio dell'AFP, associato all'US, permetterebbe di individuare un 6-8% di noduli non identificati con la sola ecografia; tale associazione comporta però un aumento dei falsi positivi (da 2.9% a 7.5%) e quindi di esami diagnostici di secondo livello (invasivi e non), conducendo per ciascun piccolo epatocarcinoma diagnosticato ad un incremento del costo di circa l'80%. Non vi è quindi indicazione ad utilizzare l'AFP (o altri marcatori tumorali) da sola o in combinazione con l'US, perché peggiora il rapporto costo/efficacia della sorveglianza.

Non indicazione ad utilizzare per screening/sorveglianza la CEUS o un altro esame radiologico di secondo livello (TC/RM), ad eccezione di casi molto selezionati (obesità, importante meteorismo, limiti per pregressi interventi o conformazione toraco-addominale sfavorevole all'esame, coarse nodular pattern, steatosi severa), specie nei pz in lista OLT.

Nonostante l'ormai ampia diffusione di questa procedura, la percentuale di pazienti suscettibili di trattamenti curativi potenzialmente radicali in occidente non supera comunque il 40-50% dei casi.

1.3 DIAGNOSI

Identificata una lesione epatica in corso di screening/sorveglianza, è necessario caratterizzarla per ottenere una diagnosi certa, così da poter attuare la terapia più adeguata e definire la prognosi dei pazienti.

Per l'iter diagnostico dell'epatocarcinoma le linee guida più recenti prevedono una distinzione iniziale in base al diametro della lesione focale epatica identificata:

A) per un nodo ≤1 cm: sorveglianza US ogni 3 mesi per un anno (fino a 2 anni x l'AASLD)

- se non variazioni dopo un anno tornare alla cadenza standard (semestrale)
- in caso di incremento dimensionale e/o modificazioni delle caratteristiche della lesione approfondimento diagnostico con esame di secondo livello (vedere oltre)

Poiché l'obiettivo della sorveglianza è quello di identificare piccoli HCC (<2 cm, a minore rischio di microsatellitosi ed invasione micro-vascolare) e poiché l'epatocarcinoma può avere un tempo di raddoppiamento di circa 30 giorni, le linee guida suggeriscono che l'intervallo più appropriato per la sorveglianza dei noduli <1 cm o di maggiori dimensioni, ma con biopsia negativa, sia di 3 mesi

B) per un nodo >1 cm, in presenza di cirrosi di qualunque eziologia o epatite cronica da HBV, eseguire un esame di secondo livello **(CEUS* o TC quadrifasica o RM dinamica),** che permetta di identificare il **pattern contrastografico tipic**o dell'HCC (vedere oltre):

- se viene evidenziato il tipico pattern vascolare: diagnosi di HCC
- se l'esame scelto non è dirimente passare a quello complementare (TC o RM)
- se gli strumentali effettuati (CEUS* o TC o RM) non sono dirimenti biopsia x istologico

(*in occidente la CEUS è considerata solo dalle LG AISF, non AASLD e EASL-EORCT)

La diagnosi non invasiva dell'HCC si basa sulla identificazione di un pattern vascolare tipico alle tecniche di immagine, valutato nelle varie fasi contrastografiche, che si susseguono dopo la somministrazione di mezzi di contrasto (mdc) per via endovenosa.

La vascolarizzazione epatica consta di un doppio sistema vascolare, costituito dall'arteria epatica (25-30% dell'apporto ematico) e dalla vena porta (70-75% dell'apporto ematico). La presenza di questa doppia vascolarizzazione rende conto del pattern vascolare che si evidenzia dopo l'iniezione del mdc vascolare e che è rappresentato da tre differenti fasi contrastografiche: una fase arteriosa, più precoce, risultante dalla componente vascolare arteriosa; una fase portale-venosa dovuta all'apporto ematico portale; una fase tardiva caratterizzata dalla dismissione del mdc dal compartimento vascolare.

Il processo di epatocarcinogenesi passa attraverso la progressiva evoluzione di macronoduli rigenerativi in noduli displastici, fino alla completa trasformazione in epatocarcinoma; tale processo si attua in concomitanza di una progressiva perdita dei vasi arteriosi e portali normali con successiva graduale capillarizzazione sinusoidale ed incremento del numero di arteriole "non appaiate" (neovascolarizzazione) nel nodulo (Fig. 6); ciò giustifica la conseguente evidenza, alle tecniche di immagine con mdc vascolare, di una lesione iperdensa/iperintensa (TC/RM) in fase arteriosa, rispetto al parenchima epatico circostante; la fase arteriosa fornisce quindi importanti informazioni sul grado di vascolarizzazione del nodulo e sulle caratteristiche del pattern vascolare; le successive fasi contrastografiche consentono di visualizzare il "wash-out", cioè la progressiva dismissione del mdc da parte del nodulo, che per deplezione dei vasi portali appare ipodenso/ipointenso rispetto al parenchima epatico circostante arricchito dal mdc.

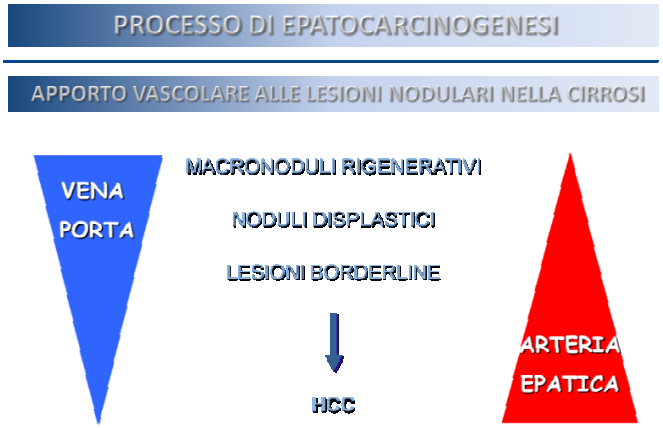


Fig. 6: variazione dell'apporto vascolare epatico nel processo di epatocarcinogenesi

Le tecniche di diagnostica per immagini, su cui concordano tutte le più recenti linee guida occidentali, per la diagnosi non invasiva dell'HCC, sono:

- tomografia computerizzata (TC) quadrifasica con mdc
- risonanza magnetica (RM) con mdc

1.3.1 CONSIDERAZIONI SULLA RM

Dr. Riccardo Faletti

Evidenze della letteratura dimostrano che la RM può fornire informazioni molto utili nella diagnosi/tipizzazione dell'HCC, basandosi però anche su parametri diversi da quelli riconosciuti nelle linee guida (dinamica vascolare).

La RM ha una sensibilità maggiore delle altre tecniche di immagine per la individuazione del pattern vascolare tipico nell'HCC <2 cm. Essa è anche superiore per la identificazione dell'HCC ipovascolare (mancante dell'ipervascolarizzazione arteriosa), quando si utilizzino mezzi di contrasto epato-specifici. Tali mezzi di contrasto sono caratterizzati da una percentuale di escrezione epatobiliare che varia dal 5% (Gd-BOPTA) al 50% (Gd-EOB-DTPA): in particolare quest'ultimo permette di eseguire sequenze tardive, a circa 20 minuti (nel fegato sano) dall'iniezione del mdc, identificando quali ipointense le lesioni non epatocitarie o con epatociti non funzionanti, come l'HCC, rispetto al restante fegato iperintenso, in relazione all'uptake da parte di epatociti funzionanti.

La RM consente inoltre una valutazione dei noduli di HCC nelle sequenze pre-contrastografiche: caratteristiche come l'ipointensità in T1 ed l'iperintensità in T2 sono elementi rafforzativi della diagnosi, oltre al pattern tipico allo studio dinamico.

Di recente introduzione in ambito addominale, l'imaging pesato in diffusione, trova una sua applicazione anche nella valutazione delle lesioni focali epatiche: infatti, sfruttando l'effetto

Browniano della diffusione delle molecole d'acqua, tale tecnica è in grado di evidenziare lesioni ad elevata cellularità con conseguente restrizione alla diffusione che possono corrispondere ad HCC.
In virtù di quanto sovra descritto la RM, unitamente all'utilizzo del mdc epatospecifico, può fornire informazioni aggiuntive alla sola dinamica vascolare, utili per la diagnosi di HCC.
Comunque lo specifico utilizzo del mdc epatospecifico non è ancora compreso nelle linee guida come marker di HCC, in assenza del tipico pattern vascolare.

1.3.2 CONSIDERAZIONI SULLA CEUS

Dr.ssa Patrizia Carucci

La CEUS è una tecnica che abbina l'ecografica con imaging armonico a basso indice meccanico alla somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto ecografico e permette la visualizzazione del micro/macrocircolo dei parenchimi, avendo una esclusiva localizzazione intravascolare.
Il Sonovue (Bracco) è un mdc ecografico di seconda generazione, costituito da una soluzione contenente microbolle stabilizzate, formate da un gas inerte (esafluoruro di zolfo) all'interno di un guscio molto soffice di fosfolipidi; esse possono essere paragonate a bolle di sapone e sono in grado di oscillare in risposta allo stimolo acustico, a pressioni anche molto ridotte (basso indice meccanico 0.2-0.5), generando onde riflesse. Le microbolle dei mdc di seconda generazione non vengono distrutte, a differenza di quelle di prima generazione, e l'effetto contrastografico ha maggiore durata.
Nell'imaging ecografico fondamentale le immagini sono ricostruite sulla base di segnali tissutali, che hanno la stessa frequenza del fascio di insonazione (armonica fondamentale). In corso di CEUS, quando una microbolla è raggiunta nel tessuto dal fascio ultrasonoro, comincia ad oscillare inviando all'apparecchiatura ecografica frequenze fondamentali e frequenze multiple della fondamentale (seconda armonica); grazie a dispositivi di filtraggio, gli ecografi dedicati all'esame con mdc sono in grado di ricevere esclusivamente o preferenzialmente le frequenze in seconda armonica.
L'apparecchiatura è rappresentata da un ecografo con software dedicato contrasto-specifico, che utilizza un basso indice meccanico (MI) < a 0.2 (pressione acustica ottimale 40-50 Kpa, equivalente ad un MI di 0.06-0.08) e una frequenza armonica a bassa pressione acustica (2-4 MHz).
L'introduzione della CEUS ha permesso di superare alcuni limi dell'ecografia B-mode e del doppler per il fegato e ha reso possibile l'esplorazione della micro e della macrocircolazione parenchimale.
Il pattern contrastografico delle lesioni focali epatiche può essere studiato durante tutte le fasi vascolari (arteriosa, portale, tardiva e post-vascolare) in modo simile alla TC e alla RM con

contrasto, ma in tempo reale e sotto il pieno controllo dell'operatore; la CEUS ha una risoluzione temporale assai più elevata delle altre tecniche di imaging: ciò permette di studiare "l'enhancement" dinamico delle lesioni in tempo reale. I mdc ecografici sono confinati al distretto vascolare, a differenza di quelli usati in TC e RM, rapidamente eliminati dal circolo nello spazio extracellulare; il sonazoid (mdc ecografico non ancora licenziato in Italia) ha invece una fase post-vascolare, durante la quale viene a lungo trattenuto nel fegato e nella milza.

L'eccellente profilo di sicurezza e l'ottima tollerabilità permettono di ripetere la somministrazione del mdc nella stessa sessione, quando è necessario.
Limite: se la visualizzazione all'ecografia basale non è ottimale, la CEUS può non essere soddisfacente (ad esempio lesioni alla cupola, molto profonde, in fegato steatosico...).

Campi di applicazione e utilità clinica della CEUS in ambito epatologico.

Nel paziente con **fegato sano** la CEUS è utile per la caratterizzazione delle lesioni occupanti spazio di occasionale riscontro (caratterizzazione di angioma, iperplasia nodulare focale, adenoma…), in quanto può ridurre l'utilizzo di tecniche di imaging con "macchine pesanti".
Nel paziente **oncologico** la CEUS è molto accurata nella individuazione e caratterizzazione delle MTS
Nel paziente con **cirrosi epatica**, la CEUS trova applicazione per :

- caratterizzare lesioni epatiche >1 cm, specie se immediatamente dopo il loro riscontro, per una diagnosi rapida. Comunque TC e RM sono necessarie (a meno che non controindicate) per stadiare la malattia prima di decidere la strategia terapeutica.
- tipizzare se CT e RM non sono diagnostiche, specialmente quei nodi non suscettibili di biopsia
- monitorare nel tempo variazioni dimensionali e contrastograficihe di nodi atipici x HCC
- tipizzare una lesione dopo una diagnosi istologica non conclusiva
- caratterizzare una trombosi portale, differenziando con buona accuratezza la forma neoplastica da quella da diatesi trombofilica (con importanti ripercussioni sulla stadiazione intraepatica dell'HCC).

Inoltre nelle manovre invasive diagnostico/terapeutiche in cirrosi la CEUS trova applicazione per :

- contribuire a selezionare il "target " da biopsiare in caso di :
  - lesioni multiple e con diverso pattern contrastografico
  - lesioni occulte in B-mode, evidenziate, ma non tipizzate in TC e/o RM

- lesioni con aree di necrosi (la CEUS aumenta la resa diagnostica del 10% e riduce i FN)

- guidare eventuale biopsia di una trombosi vascolare
- guidare ai trattamenti ablativi loco-regionali dell'HCC (specie nei ritrattamenti o in lesioni poco visibili e definibili in B-mode).

In ambito terapeutico può inoltre contribuire a valutare l'efficacia delle terapie loco-regionali: al pari ed in associazione alla CT/RM la CEUS può evidenziare la malattia residua/recidiva, riducendo quindi l'utilizzo di metodiche pesanti, specie nei pazienti anziani, con IR ed allergie note

Se la CEUS abbia un ruolo come esame di primo livello per la tipizzazione di una lesione individuata in corso di screening/sorveglianza, alla stregua di TC/RM, è molto dibattuto e non univocamente accettato dalle LG nazionali ed internazionali; ad esempio essa è inclusa nelle LG giapponesi sull'HCC, ma è stata eliminata nelle ultime LG americane (anche perchè in America i mdc ecografici non sono approvati per lo studio del fegato) ed europee. Ciò è dovuto al fatto che in alcuni casi di colangiocarcinoma il pattern di wash in/out è sovrapponibile a quello dell'HCC.

Secondo le LG AISF non ci sono sufficienti evidenze scientifiche per rimuovere la CEUS dagli esami strumenti diagnostici disponibili: una CEUS con un pattern tipico per HCC ha un PPV > 95%. Inoltre il colangio-ca rende conto di circa 1-2% di tutte le lesioni nodulari individuate nella cirrosi e tra questi solo il 50% mostrano un pattern tipico per HCC alla CEUS.
Nella cirrosi un nodulo che presenti un pattern di wash in/out alla CEUS dovrebbe comunque essere considerato maligno e tipizzato come HCC, senza la necessità della biopsia, a meno di un'alta discordanza con TC/RM (anello iper-arterializzato e/o progressivo aumento della captazione del contrasto nella fase vascolare tardiva di TC/RM).
Poiché è comunque necessario stadiare l'HCC con metodiche più panoramiche (TC o RM), l'uso della CEUS come esame di 1° livello, anche se possibile, non sembra essere la strategia migliore in termini di costo-efficacia.
Il Sonazoid (non ancora in commercio in Italia) è un mdc ecografico che dopo la fase vascolare viene captato dalle cellule del Kuppfer, presentando una fase post-vascolare (almeno 10' dopo l'iniezione del mdc), concettualmente simile a quella del mdc SPIO in RM. E' stato adottato nelle LG giapponesi sull'HCC con l'obiettivo principale di cercare nodi identificati in TC/RM, ma non visibili all'US. Non è invece evidente che sia cost-effective nello screening dell'HCC in cirrosi e nella stadiazione del tumore e che possa sostituire RM e TC in tali ambiti.

Limiti: screening/sorveglianza; stadi azione.

Per ulteriori dettagli su esami strumentali (US/CEUS/TC/RM) vedere appendice, allegato 2

Fig. 7: algoritmo diagnostico per i pazienti cirrotici con un nuovo nodo individuato in corso di sorveglianza ecografica. *La CEUS è stata eliminata dalle LG AASLD e EASL-EORTC, mentre è accolta nelle LG italiane (AISF), ma con la seguente precisazione: poiché è comunque necessario stadiare l'HCC con TC o RM l'uso della CEUS come esame di 1° livello, anche se possibile, non sembra essere la strategia migliore in termini di costo-efficacia.

Ogni nuovo nodo epatico identificato durante la sorveglianza **nel paziente a rischio** dovrebbe essere considerato un HCC fino a prova contraria e sottoposto ad idonea procedura diagnostica (algorismo in Fig.7) in tempi brevi, per definire la diagnosi ed effettuare il trattamento quando il tumore è <2 cm. Nei pz **non** inclusi nelle categorie a rischio la probabilità a priori che una lesione focale epatica sia un epatocarcinoma non è nota e la diagnosi definitiva deve necessariamente essere istologica, anche in caso di lesioni con pattern vascolare tipico per HCC.

La biopsia deve essere valutata da un patologo esperto nella valutazione delle lesioni epatiche.

1.4. ISTOLOGIA

Dr. Ezio DAVID

Nella diagnostica attuale vengono sottoposte ad accertamento istopatologico con agobiopsia solo le lesioni nodulari del fegato inferiori ai 2 cm (usualmente quelle comprese fra 0,5 e 1,5 cm) il cui aspetto, alle indagini per diagnostica di immagine, non sia risultato dirimente.

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE ISTOPATOLOGICA dei c. d. NODULI EPATOCELLULARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FOCI DISPLASTICI

Gruppi di epatociti radunati in "clusters", inferiore a un mm, con c. d. modificazioni a piccole o a grandi cellule.

NODULO DISPLASTICO

Nodulo rilevabile con tecniche di immagine o visivamente alla ispezione macroscopica, distinguibile dal parenchima circostante per aspetto, colore, profilo e tendenza a rilevarsi sul piano di sezione.

- differenziazione microscopica: **displasia di basso o alto grado.**

CARCINOMA EPATOCELLULARE DI PICCOLE DIMENSIONI

- di tipo iniziale: lesione vagamente nodulare a margini indistinti ben differenziata (deve essere distinto dal nodulo displastico di alto grado).

- di tipo avanzato: carcinoma (G1, G2 sec. AFIP 2001) agevolmente diagnosticabile con immediatezza.

Classificazione TNM della WHO 2010 utilizzata nella refertazione dei campioni con carcinoma epatocellulare da resezione chirurgica.

	PRIMARY TUMOR (T)	
❑ TX	Primary tumor cannot be assessed	❑ TX
❑ T0	No evidence of primary tumor	❑ T0
❑ T1	Solitary tumor without vascular invasion	❑ T1
❑ T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors none more than 5 cm	❑ T2
❑ T3a	Multiple tumors more than 5 cm	❑ T3a
❑ T3b	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein	❑ T3b
❑ T4	Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum	❑ T4
	REGIONAL LYMPH NODES (N)	
❑ NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	❑ NX
❑ N0	No regional lymph node metastasis	❑ N0
❑ N1	Regional lymph node metastasis	❑ N1
	DISTANT METASTASIS (M)	
❑ M0	No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)	
❑ M1	Distant metastasis	❑ M1

ANATOMIC STAGE • PROGNOSTIC GROUPS

	CLINICAL				PATHOLOGIC			
	GROUP	T	N	M	GROUP	T	N	M
❑	I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
❑	II	T2	N0	M0	II	T2	N0	M0
❑	IIIA	T3a	N0	M0	IIIA	T3a	N0	M0
❑	IIIB	T3b	N0	M0	IIIB	T3b	N0	M0
❑	IIIC	T4	N0	M0	IIIC	T4	N0	M0
❑	IVA	any T	N1	M0	IVA	any T	N1	M0
❑	IVB	any T	any N	M1	IVB	any T	any N	M1
❑	Stage unknown				Stage unknown			

L'AFP non deve essere usata a scopo diagnostico perché può essere elevata anche:

- nei pazienti senza neoplasie maligne
- nei pazienti con neoplasie diverse dall'HCC (soprattutto colangio-carcinoma e MTS)

L'AFP (o altri marcatori tumorali come la DCP) possono essere utili per il monitoraggio dopo terapia, ma nel monitoraggio non sostituisce gli esami strumentali.

Bibliografia

1. Pathology of Early Hepatocellular Carcinoma: Conventional and Molecular Diagnosis. T. Roskams, M Kojiro. Seminars in Liver Disease v 30, n1 2010 17-25.

2. Liver precancerous lesions and hepatocellular carcinoma: The histology report. M. Roncalli, L. Terracciano, L Di Tommaso, E. David, M. Colombo. Digestive and Liver Disease 43S, 2011, S361-372.

1.5. STADIAZIONE

In letteratura esistono numerosi sistemi stadiativi per l'epatocarcinoma.

La stadiazione ottimale dell'HCC nel paziente epatopatico deve considerare differenti aspetti:

- riserva funzionale epatica
- stato fisico del paziente
- stadio del tumore
- impatto del trattamento sulla sopravvivenza

La classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) è l'unica che risponde pienamente a tali requisiti e valuta consensualmente variabili dipendenti dalla patologia di base (epatopatia cronica) e dalla complicanza neoplastica, con riferimento a dati clinici (soggettivi ed oggettivi), laboratoristici e strumentali. Essa consente di stratificare i pazienti in 5 diversi stadi di malattia sulla base del performance status (PS), del Child-Pugh e delle variabili legate alla neoplasia (Fig.8-11).

World Health Organization Performance Status grades	
STADIO 0	no sintomi, vita normale
STADIO 1	sintomi minori, attività leggera
STADIO 2	cura della persona, ma impossibilità di lavorare
STADIO 3	ridotta cura della persona, a letto o sulla sedia più del 50% delle ore diurne
STADIO 4	completamente disabile, a letto o in poltrona

Fig. 8: Performance Status(PS) secondo i criteri ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Child Pugh score classe	A (5-6)	B (7-9)	C (9-11)
albumina	≥ 3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	1,7	1,7-2,3	>2,3
bilirubina	1-2	2-3	>3
ascite	assente	lieve	moderata
EPS	assente	grado 1-2	grado 3-4

Fig. 9: classificazione Child Pugh score per valutare la riserva funzionale epatica nella cirrosi

STADIO DEL TUMORE				
STADIO	**NUMERO**	**DIMENSIONI**	**Trombosi neoplastica**	**MTS**
VERY EARLY	singolo	<2 cm	no	no
EARLY	singolo	≥2 cm	no	no
	2-3	≤ 3 cm	no	no
INTERMEDIATE	>3 nodi e/o >3 cm		no	no
ADVANCED	indifferente	indifferente	si/no	si
	indifferente	indifferente	si	si/no
TERMINALE	indifferente			

Fig. 10: stadiazione dell'HCC in rapporto a numero e dimensioni dei nodi, presenza di trombosi neoplastica e MTS

CLASSIFICAZIONE "BCLC" (BARCELONA CLINIC LIVER CANCER) PER L'HCC			
STADIO	**PS**	**DIMENSIONI, NUMERO ED INVASIVITA' HCC**	**CHILD-PUGH**
0-MOLTO PRECOCE	0	SINGOLO <2 CM	A
A-PRECOCE	0	SINGOLO≥2 cm O MULTIFOCALE ≤3 NODI, ≤3CM CIASCUNO SENZA IV E MTS	A-B
B-INTERMEDIO	0	MULTIFOCALE > 3 NODULI E/O > 3 CM, SENZA IV E MTS	A-B

C-AVANZATO	1-2	PRESENZA DI IV E/O MTS	A-B
D-TERMINALE	3-4	QUALSIASI DEI PRECEDENTI	C

Fig. 11: PS: performane status; IV: invasione vascolare; MTS: metastasi

Il maggior vantaggio della classificazione BCLC è la possibilità di correlare lo stadio del paziente al trattamento ottimale e valutare la prognosi, anche sulla base della stime di sopravvivenza riportata in letteratura per ciascuna opzione terapeutica

E' opportuno utilizzare una tecnica di imaging panoramica per il fegato (CT o RM); in riferimento alle linee guida AISF:

- la RM è preferibile, per la sua maggiore accuratezza, per i noduli epatici <2 cm. Comunque il vantaggio di una maggiore accuratezza è massimo nei pazienti in stadio precoce, dove l'individuazione di piccoli nodi di HCC può produrre una migrazione della stadiazione e dove le piccole dimensioni dei noduli rendono la diagnosi di HCC più difficile; la RM sarebbe consigliabile in particolar modo nel paziente che sia un potenziale candidato alla chirurgia o ai trattamenti ablativi, poiché essa è più accurata, sebbene più costosa della TC. Al contrario nello stadio BCLC intermedio/avanzato l'individuazione di addizionali noduli intraepatici normalmente non modifica la strategia terapeutica.
- in ogni caso la TC può essere preferita quando la disponibilità della RM può ritardare la diagnosi o la stadiazione o i risultati della RM possono essere inficiati da limitazioni tecniche.

1.5.1 ULTERIORI INDICAZIONI STADIATIVE

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

- 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 CT 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 minore della TC rispetto alla RM per la individuazione dei piccoli noduli intraepatici 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 MTS ossee.
- la PET non è utile per lo staging a causa della sua bassa risoluzione, se confrontata con la TC e la RM; inoltre alcuni HCC non presentano un aumentata captazione di glucosio.
- infine effettuare SEMPRE un'esofagogastroduodenoscopia nei pazienti cirrotici: le varici rappresentano un fattore prognostico indipendente di morte e se presenti vanno opportunamente trattate.

1.6. TERAPIA

L'identificazione e la caratterizzazione precoce delle lesioni focali epatiche consentono di migliorare drasticamente il trattamento dell'HCC, specie se nello stadio di tumore singolo e di piccole dimensioni. A tale proposito è utile sottolineare come le opzioni terapeutiche attualmente disponibili siano spesso vincolate a criteri di numero e dimensione dei noduli di HCC: ne sono alcuni esempi i criteri di trapiantabilità convenzionalmente accettati dai centri trapianti e i criteri numerici e/o dimensionali previsti per il trattamento chirurgico (resezione epatica) o loco-regionale (alcolizzazione, termoablazione con radiofrequenza).

La classificazione BCLC distingue i pz in 3 stadi, a ciascuno dei quali corrispondono diverse opzioni terapeutiche (Fig.12):

STADIO PRECOCE (very early-early/ 0-A): trattamento curativo

STADIO INTERMEDIO/AVANZATO (B-C): trattamento palliativo

STADIO TERMINALE (D): trattamento sintomatico

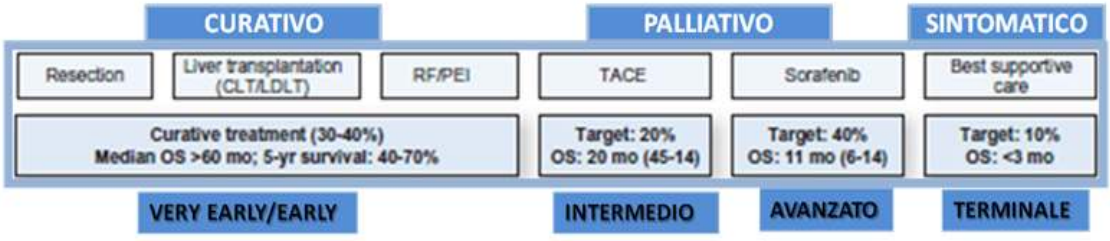


Fig. 12: classificazione BCLC in rapporto a opzioni terapeutiche e prognosi

La classificazione BCLC correla lo stadio di malattia alla modalità di trattamento e alla prognosi, anche in base alle stime di sopravvivenza riportate in letteratura per ciascuna opzione terapeutica

La classificazione BCLC è il solo sistema di stadiazione che propone un algoritmo terapeutico per l'HCC (Fig.13). Questo rappresenta uno schema generale che indica l'opzione terapeutica di maggiore beneficio per la maggior parte dei pazienti, inclusi in ciascuno stadio di malattia, in accordo con i dati della letteratura. La scelta terapeutica definitiva, che può consistere di trattamenti singoli oppure combinati o sequenziali, dovrebbe essere personalizzata a livello individuale, tenendo conto delle numerose variabili cliniche e anche delle risorse economiche e della disponibilità logistica-organizzativa a livello regionale. L'inclusione dei pazienti in studi a finalità terapeutica è suggerita nel caso di controindicazioni o fallimento terapeutico alle terapie convenzionali.

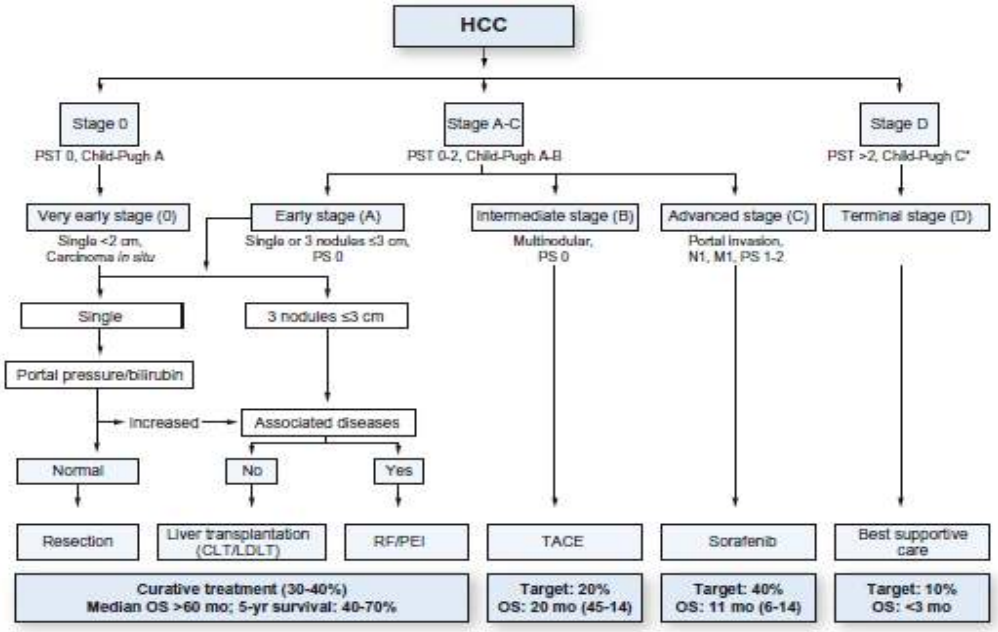


Fig. 13: sistema stadiativo BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). M: metastasi; N linfonodi metastatici; PS: performance status; RFA: radiofrequenza; PEI: alcolizzazione; TACE: chemioembolizzazione.

Le linee guida AISF evidenziano alcune delle limitazioni delle linee guida AASLD basate sulla CLASSIFICAZIONE BCLC, che andrebbero considerate nella gestione dell'epatocarcinoma:

- unico trattamento per ciascuno stadio
- assenza di indicazioni riguardanti una seconda linea di trattamento combinato o sequenziale
- inclusione di una popolazione molto eterogenea nello stadio indeterminato (BCLC B), in termini di funzione epatica residua e diffusione del tumore
- assegnazione ad uno stadio avanzato (BCLC C) a tutti i pazienti con PS-ECOG1 (secondo la scala ECOG il PS 1 si riferisce a pazienti limitati nell'attività fisica faticosa, ma gestibili ambulatorialmente e capaci di espletare un'attività fisica leggera o sedentaria, quali lavori

domestici o d'ufficio); i pazienti non dovrebbero essere inclusi in uno stadio avanzato (BCLC C) quando tale classificazione è solo dovuta al PS1, specie se la relazione tra i sintomi ed il tumore non è certa. Le LG AISF non considerano questa condizione (PS1) una controindicazione per il trattamento anche curativo dell'HCC.

Bibliografia

- Bruix J, Sherman M: American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020–1022.
- European Association For The Study Of The Liver: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908–943.
- Italian Association for the Study of the Liver (AISF); AISF Expert Panel. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2013 Sep;45(9):712-23.
- Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M: HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology: 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;29:339–364.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, 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(4):378-390
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al.; World Federation for Ultrasound in Medicine; European Federation of Societies for Ultrasound: Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultrasound Med Biol. 2013;39(2):187-210.

Dopo questo inquadramento generale le raccomandazioni danno informazioni più dettagliate circa le possibili terapie per l'HCC.

Qui di seguito sono riportati dettagli su alcune strategie terapeutiche.

1.6.1 TERAPIE LOCO-REGIONALI

Dr. Carlo Gazzera, Prof. Andrea Veltri

1.6.1.1 ABLAZIONI PERCUTANEE

Per tutte le lesioni trattabili in sicurezza, la tecnica ablativa preferibile è la RF, per maggiore prevedibilità di efficacia rispetto all'alcolizzazione (PEI): alcune meta-analisi di RCT dimostrano che la RF è superiore in termini sia di recidiva locale, sia di sopravvivenza [1-4]. Tuttavia, le controindicazioni all'uso della RF, per rischio di complicanza o anche di minor efficacia (es. in sede pericolecistica o periilare: circa 10-15% dei casi), sono più frequenti che per la PEI; la PEI è pertanto indicata come alternativa quando la RF non è tecnicamente eseguibile. Nei tumori ≤2 cm entrambe le tecniche ottengono comunque risposte complete in oltre il 90% dei casi. In dettaglio:

- per lo stadio very early (nodulo singolo≤2 cm) la RF è un trattamento di prima linea (se la sede è idonea), 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 [5];
- per lo stadio early (nodulo singolo >2 cm e <5 cm, o fino a 3 noduli <3 cm) l'ablazione percutanea è la prima opzione terapeutica solo nei pazienti non candidabili a resezione o trapianto, in Child-Pugh A: in questo stadio la resezione chirurgica ha dimostrato migliori sopravvivenze e minori recidive rispetto alla RF [6].

In realtà, le raccomandazioni AISF suggeriscono che, per il nodulo tra 2 e 3 cm, la scelta fra resezione e RF sia valutata in modo interdisciplinare caso per caso. Per il nodulo >3 cm, ove possibile, si propone che la scelta venga indirizzata verso la resezione; nel paziente non resecabile, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti radiologici combinati/sequenziali (TACE + RF o PEI o MWA) [7]. Indipendentemente dalle dimensioni del tumore, qualora non si sia ottenuta una necrosi completa con tecnica ablativa e il paziente sia candidabile alla resezione, va proposta la rimozione chirurgica della neoplasia. 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.

L'ablazione con microonde (MWA) si sta diffondendo nella pratica clinica, dimostrando ottimi profili di sicurezza ed efficacia: rispetto alla RF, i risultati sarebbero meno condizionati dalla prossimità della lesione ai vasi e potrebbero essere trattati in modo più efficace lesioni >3 cm <5 cm [8]. Nell'unico studio clinico randomizzato disponibile, la MWA ha dimostrato, rispetto alla RF, un'equivalenza terapeutica, ottenuta, però, con un maggior numero di sessioni di trattamento [9].

1.6.1.1.i Trattamenti intrarteriosi

Vanno eseguiti con modalità superselettiva. Lo schema di ripetizione del trattamento non è univoco (alcuni effettuano la ripetizione del trattamento ad intervalli prestabiliti ed altri "a la demande"): non vi sono studi prospettici che supportino l'impiego preferenziale di una di queste due strategie. Le raccomandazioni AISF suggeriscono che la ripetizione della TACE non sia opportuna in assenza di evidenza radiologica di attività residua neoplastica, stanti i rischi ed i costi della procedura ed il suo possibile impatto sulla funzione epatica e la qualità di vita del paziente. Le raccomandazioni AISF raccomandano di ripetere la procedura "a la demande", cioè al rilievo di persistenza o ricomparsa della malattia neoplastica durante la sorveglianza radiologica.

1.6.1.1.ii TACE convenzionale (cTACE)

Viene eseguita di norma con dosi di 75 mg di Farmorubicina miscelata con 10-15 ml di Lipiodol seguita da embolizzazione con Spongel, somministrati in modalità superselettiva mediante microcatetere. Il Lipiodol non è solo un veicolo per il farmaco ma è anche un materiale embolizzante dotato di plasticità tale da raggiungere le vene di drenaggio dell'HCC, inducendo necrosi intra- e peritumorale.

I migliori candidati sono l'HCC singolo <5 cm, unilobare o multinodulare con numero di noduli <5. La TACE, se effettuata con tecnica selettiva/superselettiva, ottiene una necrosi completa della lesione trattata in più della metà dei noduli fino a 5 cm ed in circa il 90% di quelli fino a 3 cm. La TACE trova indicazione: a) nei pazienti in stadio intermedio con classe di Child-Pugh A o B7, in lesioni di diametro fino a 8 cm.; b) nei pazienti con HCC in stadio early esclusi da chirurgia o ablazione, come terapia neoadiuvante prima del trapianto o in caso di residuo di malattia dopo ablazione[4,10,11]. La cTACE come neoadiuvante pre-trapianto è efficace a contenere la malattia nei pazienti in lista d'attesa e sembra efficace nel prevenire le recidive post-trapianto nei malati in cui si sia ottenuta una necrosi completa dopo TACE. E' raccomandato di non superare il trattamento di 2 segmenti per seduta.

La presenza di trombosi portale periferica, segmentaria, 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 stadio C).

1.6.1.1.iii Embolizzazione senza chemioterapico (TAE)

È stata dimostrata, da tempo, la scarsa efficacia del Lipiodol come carrier, poiché il picco di concentrazione plasmatica di chemioterapico legato al Lipiodol è analogo a quello ottenibile dopo somministrazione endovenosa: quindi, se il chemioterapico ha distribuzione sistemica, la sua efficacia come aggiunta all'embolizzazione è questionabile. Uno studio istologico sui fegati

espiantati [12] dopo DEB-TACE con particelle di grosso calibro (100-300 μm) ha dimostrato che solo la metà delle particelle occludevano i vasi neoplastici, mentre le restanti rimanevano nei vasi alla periferia del tumore: ciò dimostra che un'importante variabile, oltre alla selettività del trattamento, è il calibro delle particelle capace di influenzare la loro penetrazione nei capillari neoplastici. Uno studio sperimentale [13] ha confermato che particelle di minor calibro (70-150 μm) penetrano più profondamente nel tessuto target con una maggiore densità spaziale e conseguente diffusione più omogenea del farmaco. In uno dei due studi randomizzati del 2002 che dimostrarono la superiorità, in termini di sopravvivenza, della cTACE rispetto al placebo, venne valutata anche la TAE che non risultò vantaggiosa rispetto al placebo [14]. Al contrario, una meta-analisi ha dimostrato l'utilità, rispetto al non trattamento, sia della cTACE che della TAE [15], non trovando differenze significative fra le due tecniche. In una successiva metanalisi, comprendente 3 studi randomizzati, la superiorità della cTACE rispetto alla TAE risultava ai limiti della significatività statistica (P=0.052) [16]. Pertanto, in assenza di studi randomizzati primariamente disegnati e sufficientemente dimensionati per confrontare TACE e TAE, evidenze indirette suggerirebbero l'assenza di differenze significative, in termini di sopravvivenza, tra le due tecniche. Un recente studio comparativo tra DEB-TACE e TAE [17] non dimostra differenze in sopravvivenza. Da una rivalutazione dei dati storici della letteratura si osserva un guadagno in sopravvivenza dopo l'avvento delle particelle calibrate, indipendentemente dall'aggiunta del farmaco. Recenti dati sulla risposta dopo TAE con particelle 40 e 100 μm riportano il 58% di risposte obiettive (CR+PR) ed il 74% di controllo di malattia [18]. Pertanto, l'efficacia della TAE è condizionata dall'impiego di particelle molto piccole, attorno a 40 μm, con range dimensionale omogeneo, senza superare il limite inferiore di 25μm. La TAE è tecnica meno costosa della DEB-TACE e non richiede preparazione in farmacia. Da quanto detto, si evidenzia la necessità di comparare cTACE versus TAE con particelle molto piccole (40μm), e, successivamente, TAE 40 μm con DEB-TACE 40μm, per valutare la reale efficacia dell'aggiunta del farmaco.

1.6.1.1.iv Drug-eluting beads -TACE (DEB-TACE)

La DEB-TACE ha presupposti teorici promettenti: impiega particelle embolizzanti permanenti che vengono caricate con Doxorubicina e ne garantiscono un lento ed omogeneo rilascio nella lesione – bersaglio: ciò consente una maggiore concentrazione locale di farmaco con minor picco di concentrazione plasmatica rispetto alla cTACE, riducendo gli effetti tossici sistemici. Studi di fase I/II e di coorte hanno dimostrato un'efficacia promettente e bassa tossicità [19-22]. Tuttavia, non c'è ad oggi alcuna dimostrazione di un beneficio in termini di sopravvivenza nell'uso della DEB-TACE rispetto alla cTACE: studi recenti di fase II [23,24] riportano sopravvivenze a 1 e 5 anni molto

promettenti, ma sostanzialmente comparabili con quelle riportate con cTACE [25,26]. Gli studi disponibili di confronto diretto tra i due metodi hanno fornito risultati contrastanti. Un piccolo studio documenta una maggiore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a DEB-TACE rispetto a quelli trattati con cTACE [27] ed un altro [28,29] una necrosi maggiore dopo DEB-TACE, verificata su fegati espiantati. Lo studio europeo multicentrico randomizzato PRECISION V ha rilevato, mediante valutazione post-hoc, che la DEB-TACE è più efficace delle cTACE, in termini di risposta radiologica, solo 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 patologia recidivata [30]. La DEB-TACE ha il vantaggio di essere metodica più standardizzata, di presentare più raramente la sindrome post-embolizzazione, che risulta di minore severità, con un minore incremento delle transaminasi. Pertanto, la DEB-TACE sembrerebbe preferibile alla cTACE quando la cirrosi è più avanzata, nel paziente in classe Child-Pugh B e/o con PS ≥1, (per i suoi effetti collaterali più lievi) o come II° trattamento dopo fallimento della cTACE.

L'unico studio prospettico randomizzato, Italiano, [31] non ha dimostrato alcun vantaggio tra cTACE e DEB-TACE in termini di recidiva tumorale e sopravvivenza a sei mesi. Un altro studio italiano retrospettivo di Coorte ha dimostrato una migliore sopravvivenza dopo cTACE (mediana 46 mesi verso 19 mesi per DEB-TACE -$p < 0.0001$) ed un prolungato Time to Progression (30 mesi verso 16 mesi per DEB-TACE: $p = 0.003$), senza differenze in tossicità.

Pertanto, sono necessarie ulteriori conferme per proporre l'uso preferenziale della DEB-TACE nella pratica clinica.

E' suggeribile l'uso delle particelle più piccole disponibili al momento (70-100 μm) caricate con un massimo di 100 mg di Doxorubicina per fiala. La frontiera futura sarà la valutazione delle particelle ancora più piccole (40-150 μm). L'uso del microcatetere è indispensabile per ottenere il massimo di selettività e per evitare di alterare il flusso, e per distribuire al meglio le particelle. Se si può eseguire un trattamento superselettivo (da 1 a 3 segmenti) si possono anche trattare due lobi nella stessa seduta. Se invece dev'essere trattato tutto il lobo destro per la presenza di noduli in ogni segmento, si raccomanda di eseguire la DEB-TACE in 2 sessioni, mentre il lobo sinistro può essere trattato interamente nella medesima seduta.

1.6.1.1.v Trattamenti combinati

Le linee guida AASLD/EASL-EORTC non forniscono indicazioni sui trattamenti combinati locoregionali.

Il trattamento locoregionale combinato e/o sequenziale (TACE + ablazione percutanea) offre vantaggi rispetto all'uso di una singola tecnica, aumentando la risposta tumorale, ampliando il volume di necrosi tumorale ottenibile ed è quindi indicata nelle lesioni >3 cm e <8 cm [32]. La significatività statistica per quanto attiene alla sopravvivenza a favore della terapia combinata è stata raggiunta con una meta-analisi che ha raccolto 199 casi [33]. Un'ulteriore metanalisi recente ha dimostrato che la TACE associata alla RF/PEI per le lesioni >3cm è superiore alla sola ablazione o alla sola TACE in termini di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni. Purtroppo le metanalisi non riescono ad analizzare e rendere omogenei i dati riguardanti la funzionalità epatica, la numerosità delle lesioni e non precisano la sequenzialità del trattamento. In alcuni casi gli studi analizzati difettano in randomizzazione, follow-up e non sono in doppio cieco. Pertanto, le raccomandazioni AISF, pur esprimendo un parere favorevole al trattamento combinato, suggeriscono che la decisione di utilizzare trattamenti locoregionali combinati deve sempre essere assunta in modo multidisciplinare e proposta su base individuale. La TACE combinata a RF/MWA viene eseguita nel 68% dei Centri Italiani, con le seguenti indicazioni: lesioni di grosse dimensioni (2.5-6 cm), ipovascolari o in sedi difficili per le tecniche ablative.

Bibliografia

- Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: a meta-analysis. J Hepatol 2010;52:380-8.
- Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2009;104(2):514-24.
- Meza-Junco J, Montano-Loza A, Liu D et al Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? Cancer Treatment Reviews 2012; 38 :54–62
- Xie X, Dendukuri N, McGregor M. Percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care. 2010;26(4):390-7.
- Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y.A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg. 2010;252(6):903-12.
- Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol. 2010 Jul 9;10:78. doi: 10.1186/1471-230X-10-78.

- Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Int. 2010;30(5):741-9.
- Veltri A, Gazzera C, Rotondella C, Camerano F, Busso M, Gandini G. Image-guided microwave ablation of hepatic tumours: preliminary experience. Radiol Med. 2012;117(3):378-92.
- 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.
- 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.
- Kalayci C, Johnson PJ, Raby N, Metivier EM, Williams R. Intraarterial adriamycin and lipiodol for inoperable hepatocellular carcinoma: a comparison with intravenous adriamycin. J Hepatol. 1990;11(3):349-53.
- Namur J, Citron SJ, Sellers MT, Dupuis MH, Wassef M, Manfait M, Laurent A. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. J Hepatol. 2011;55(6):1332-8.
- Dreher MR, Sharma KV, Woods DL et al. Radiopaque Drug eluting Beads for transcatheter Embolotherapy: experimental study of drug penetration and coverage in Swine. J Vasc Interv Radiol 2012:23; 257-264
- 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.
- Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002;224:47-54.
- 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.
- Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:541–551.
- Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, Orsi F. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated,

anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(3):552-9

- Poon RT, Tso WK, Pang RW et al. A phase I/II trial of chemoembolisation for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1100–1108
- Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. Cardiovasc Interv Radiol 2008; 31:468–476
- Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007;46:474 – 481
- Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:269–280.
- Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:1119–1128.
- Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. J Hepatol 2012;56:1330-1335.
- Takayasu K, Arii S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. J Hepatol 2012;56:886-892.
- Gao S,Yang Z, Zheng Z, et al: Doxorubicin-Eluting Bead versus Conventional TACE for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. Hepatogastroenterology.2013 Jan 3;60(126) [Epub ahead of print]
- Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocelluar carcinoma (HCC). J Surg Oncol. 2010;101(6):476–480.
- Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2010;21(3):327-32.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. PRECISION V Investigators. 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.

- Scartozzi M, Svegliati Baroni G, Faloppi L et al. Trans-arterial chemo-embolization (TACE), with either lipiodol (traditional TACE) or drug-eluting microspheres (precision TACE, pTACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma: efficacy and safety results from a large mono-institutional analysis. J Exp Clin Cancer Res. 2010; 15;29:164.
- Sacco R, Bargellini I, Bertini M et al: Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2011;22(11):1545-52. Epub 2011 Aug 16.
- 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.
- 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]

1.6.2 TRAPIANTO DI FEGATO ED EPATOCARCINOMA

Dr. Gianluca Paraluppi, Prof Mauro Salizzoni

Il trapianto di fegato (LT) rappresenta l'unica opzione terapeutica con "*intento di guarigione* " per il trattamento dell'epatocarcinoma (HCC), insorto su cirrosi in quanto permette di trattare sia la patologia di base (cirrosi), sia la sua complicanza (HCC). Nei pazienti affetti da HCC insorto su cirrosi l'indicazione al trapianto si pone: 1) o per deterioramento della funzionalità epatica, pazienti Child B-C (trapianto con HCC); 2) o come trattamento del tumore in pazienti con funzionalità epatica ancora conservata (trapianto per HCC). Tutte le altre opzioni terapeutiche, tra cui la resezione epatica (HR) e la radiofrequenza (RFA), hanno come obiettivo quello di aumentare la sopravvivenza del paziente, ma non certo quello di "guarigione*"*. Se ripercorriamo la storia del trapianto per/con HCC, i primi dati interessanti risalgono agli anni '80-'90. Nel 1991 Penn raccoglie 365 casi di pazienti con HCC non resecabile (incluse forme infiltranti e masse fino a 26 cm di diametro) trattati con il trapianto. I dati furono molto scoraggianti riportando una sopravvivenza a 5 anni del 18% ed identificando la recidiva neoplastica quale maggiore causa di morte dopo 1-5 anni. Negli stessi anni il gruppo di Pittsburgh riporta eccellenti risultati ottenuti con il trapianto in caso di HCC incidentale. Nel 1993 Bismuth et al, pubblicano dati riguardanti la superiorità del trapianto sulla resezione per il trattamento di piccoli nodi di HCC (fino a 3 cm di diametro) e paucifocali (1-3 nodi); sopravvivenza a 3 anni: 83% (LT) vs 41% (HR); recidiva 20% (LT) vs 80 % (HR). Le conclusioni dello studio furono che l'HCC *"early*" recidiva raramente dopo LT ed è proponibile anche in carenza di organi. Nel 1996 Mazzaferro et al. propongono i noti Criteri di Milano (MC) per selezionare pazienti con HCC che possano beneficiare del trapianto in termini di sopravvivenza e soprattutto di sopravvivenza libera da malattia. La selezione avviene sulla base di parametri morfologici del tumore come il numero e le dimensioni dei nodi (*nodo singolo ≤ 5cm o sino a 3 nodi ciascuno ≤ 3cm, in assenza di infiltrazione macrovascolare e di metastasi a distanza*). Lo studio fu condotto su 48 pazienti con HCC su cirrosi; la recidiva neoplastica dopo trapianto fu dell' 8%; per i 35 dei 48 pazienti che rientravano entro i MC (Milan In), la sopravvivenza a 4 anni dal trapianto fu dell' 85%. I restanti 13 pazienti oltre i MC (Milan Out) mostrarono una sopravvivenza a 4 anni del 50%. **Ad oggi i Criteri di Milano sono universalmente riconosciuti e considerati lo "*standard*" per la selezione dei candidati all'inserimento in lista di trapianto per HCC**. I MC sono tuttavia criteri estremamente selettivi, con il rischio quindi di negare l'opportunità del trapianto a pazienti con prognosi potenzialmente favorevole. Da qui, anche in considerazione della maggior accuratezza diagnostica e dell'affinamento della tecnica chirurgica, l'esigenza di

ricorrere a nuovi criteri "*allargati*", al fine di offrire l'opzione terapeutica trapianto ad una quota maggiore di pazienti. Numerosi i criteri proposti in tutto il mondo. I primi a proporre un'espansione dei criteri furono Yao et al. dell'Università della California, San Francisco (UCSF) (*singola lesione ≤6.5cm o massimo 3 lesioni di cui la maggiore ≤ 4,5cm con diametro tumorale totale ≤ 8cm*). Il paradigma del "Metroticket" disegnato da V. Mazzaferro identifica i multipli criteri proposti dai vari centri mondiali come una sorta di metropolitana il cui costo del biglietto è tanto maggiore quanto più ci si allontana dai Criteri di Milano. Maggiore il numero e il diametro dei nodi, maggiore sarà il prezzo da pagare in termini di riduzione della sopravvivenza del paziente. Nel 2009 Mazzaferro et al. presentano i *Criteri Up-to-Seven* (*la dimensione massima in cm del nodo maggiore sommata al numero di nodi totale deve essere inferiore o uguale a sette*). Tali criteri tuttavia risultano difficilmente applicabili nella pratica clinica in quanto presuppongono l'assenza di invasione microvascolare, dato quest'ultimo che può essere determinato solo istologicamente a trapianto effettuato. Nel 2008 Toso et al. propongono quale criterio di selezione per i pazienti candidabili a trapianto il *Volume Tumorale Totale (TTV)*. Pazienti con TTV > di 115 cm^3 e valori di alfafetoproteina > 400 ng/ml presentano maggior rischio di recidiva e minor sopravvivenza. Infatti la mortalità per recidiva di HCC dopo trapianto è dell'80% ad un anno dalla diagnosi. Il meccanismo del rischio di recidiva è strettamente correlato all'invasione microvascolare che dipende principalmente dal volume del tumore. Altro fattore correlato alla recidiva è un elevato valore di alfafetoproteina (>400).

1.6.2.1 Criteri di inserimento in lista attiva di trapianto

L'HCC rappresenta ormai un' indicazione consolidata al LT. Tale opzione terapeutica può essere riservata a pazienti con stadiazione tumorale tale da poter prevedere una sopravvivenza a 5 anni sovrapponibile a quella ottenuta in pazienti trapiantati per patologia non neoplastica. Il diametro del nodo maggiore ed il numero dei nodi di HCC sono gli elementi fondamentali per la selezione dei pazienti. Ad oggi i Criteri di Milano (MC) rappresentano il sistema di riferimento per la selezione dei pazienti con HCC candidabili a trapianto. Rispettando tali criteri la sopravvivenza attesa a 5 anni è superiore al 70% con rischio di recidiva tumorale inferiore al 10%. Esistono tuttavia evidenze dei buoni risultati ottenuti con il trapianto per pazienti "fuori dai Criteri di Milano" ma all'interno di altri criteri quali quelli dell'Università di San Francisco (vedere sopra). L'ampliamento dei criteri di inclusione, senza peggioramento della sopravvivenza, è ottenibile anche grazie alle metodiche di "downstaging radiologico" (RFA-TACE-TARE) che permettono di selezionare pazienti con tumori meno aggressivi, cioè con biologia favorevole. Indicatori pre-operatori di aggressività del tumore sono l'alfafetoproteina (AFP) la captazione del 18F-fluoro-desossiglucosio (SUV) alla PET e la

risposta al downstaging. L'allargamento dei criteri di inclusione deve anche prendere in considerazione la dinamica della lista di attesa del Centro e non deve essere penalizzante nei confronti degli altri pazienti in attesa di trapianto. Controindicazioni assolute al trapianto per/con HCC sono: la presenza di metastasi a distanza (compresi linfonodi) e l'invasione vascolare neoplastica evidenziata con gli esami radiologici.

1.6.2.2. Gestione dei pazienti in lista di attesa

Una volta in lista di attesa di trapianto, i pazienti con HCC vengono sottoposti a periodico dosaggio dell'alfafetoproteina e a monitoraggio radiologico con TC-RM-CEUS. Non vi è accordo, in letteratura, circa il *"timing"* di tali controlli anche se nella maggior parte dei centri la cadenza è trimestrale. Per i pazienti con tumore UNOS T2 (1 nodo da 2 a 5 cm o sino a 3 nodi ciascuno ≤3cm, Criteri di Milano) per i quali si preveda un tempo medio di attesa in lista ≥ 6 mesi, trova indicazione un trattamento locoregionale (*bridge therapy)* al fine di ridurre il rischio di drop-out dalla lista. Non vengono fornite raccomandazioni in merito al tipo di trattamento. Non vi sono invece evidenze sull'efficacia della *bridge therapy* per i pazienti con tumore UNOS T1 (nodo ≤ 19 mm). In Italia non è previsto alcun punteggio aggiuntivo per i pazienti (con HCC) in lista di attesa. I criteri di "upgrade" in lista sono rappresentati dal MELD, dalla stadiazione del tumore, dai valori di AFP e dalla risposta alla eventuale terapia neoadiuvante "bridge".

1.6.2.3. Gestione del paziente dopo trapianto

Dopo trapianto di fegato con/per HCC, i pazienti vengono sottoposti a controlli semestrali con TC e/o RM e a dosaggio dell'alfafetoproteina. Ad oggi non vi sono dati sufficienti per poter offrire indicazioni sul tipo e sulla dose di terapia immunosoppressiva da adottare, soprattutto riguardo al suo impatto sull'incidenza di recidiva tumorale. Alcuni studi retrospettivi evidenziano un beneficio per l'utilizzo di farmaci inibitori di m-TOR (everolimus-sirolimus). Sono in corso studi prospettici a riguardo. Ancora oggi, nella maggior parte dei centri i pazienti sottoposti a trapianto con/per HCC ricevono una terapia immunosoppressiva sostanzialmente analoga a quella utilizzata per pazienti senza HCC.

1.6.2.4. Trattamento della recidiva di HCC dopo trapianto

La recidiva di HCC dopo trapianto può essere trattata mediante resezione chirurgica, se le caratteristiche della lesione e le condizioni cliniche del paziente lo consentono o con terapie locoregionali. La terapia medica per via sistemica con Sorafenib, viene indicata nei casi di recidiva non altrimenti trattabile. Non vi è indicazione al ritrapianto per recidiva di HCC.

1.6.2.5. Trapianto di fegato da donatore vivente

Il principale problema del trapianto da donatore vivente è rappresentato dalla morbilità e dal rischio di mortalità per il donatore che oscilla ancora oggi tra 0.3 e 0.8%. In Italia, su 1000 trapianti effettuati ogni anno, una trentina soltanto sono da donatore vivente. Tale opzione trapiantologica può essere proposta in Centri ad alto volume, con importante esperienza in chirurgia resettiva epatica e trapiantologica.

1.6.3 TERAPIA MEDICA: SORAFENIB

Dr.ssa Laura Fanchini, Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr. Agostino Ponzetti, Dr.ssa Patrizia Racca

In passato la terapia medica è stato poco utilizzata per il trattamento dell'HCC, se non su casi selezionati, sia per la scarsa chemio-sensibilità del tumore, sia per la elevata tossicità dei chemioterapici somministrati a pazienti epatopatici.

La recente introduzione nella pratica clinica di una nuova classe di farmaci (inibitori multichinasici) ha evidenziato la loro efficacia nel trattamento di alcune neoplasie, stimolando quindi la ricerca scientifica al loro utilizzo anche per l'epatocarcinoma.

Il Sorafenib (nome commerciale: Nexavar; Bayer) è un inibitore orale multichinasico (MKI), che inibisce sia i recettori tirosino-chinasici di membrana (*VEGFR-1, -2, -3, PDGFR-b, c-KIT, FLT-3, Ret*), sia le serino-treonino-chinasi intracellulari (*Raf, Raf-1, B-Raf wild type, B-Raf mutante),* implicate nella cascata di segnalazione RAS/MAPK; il farmaco agisce con un duplice meccanismo d'azione: antiproliferativo ed antiangiogenetico.

Ad Ottobre 2007 il Sorafenib è stato approvato dall'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products); a Novembre 2007 dall'FDA (Food and Drug administration) e successivamente (Giugno 2008) dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), con alcune restrizioni.

L'approvazione da parte delle agenzie del farmaco si è basata sui risultati di uno studio (SHARP) internazionale, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, di fase III, effettuato su pazienti con HCC biopticamente confermato, pubblicato su NEJM 2008;359(4):378-90. Dallo studio, interrotto precocemente dopo una valutazione programmata ad interim per la sopravvivenza, è emerso che il Sorafenib, pur non determinando una regressione della neoplasia, offriva un vantaggio statisticamente significativo sulla sopravvivenza rispetto al placebo [media: 10.7 vs. 7.9 mesi; HR: 0.69 (95 percent CI: 0.55, 0.87), p= 0.00058]. Anche l'analisi finale del tempo di progressione di malattia (TTP) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nel braccio del Sorafenib [median 5.5 vs. 2.8 months; HR: 0.58 (95 percent CI: 0.45, 0.74), p=0.000007].

I più comuni eventi avversi (≥20%), considerati associati al Sorafenib, sono stati: stanchezza, perdita di peso, rash/desquamazione, sindrome mano-piede (HFSR), alopecia, diarrea, anoressia, nausea e dolore addominale; la diarrea è stata riportata nel 55% dei pazienti trattati (grado 3 nel 10%); la sindrome mano-piede (21%; grado 3 nell'8%) ed il rash (19%; grado 3 nell'1%) sono state le più comuni reazioni avverse dermatologiche al farmaco. La cardiopatia ischemica e l'infarto sono stati riportati nel 2.7% dei pazienti trattati (1.3% placebo); il trattamento dell'emergenza ipertensiva è stata riportata nel 9% dei pazienti trattati (4% placebo); l'ipertensione arteriosa di grado 3 è stata riportata nel 4% dei trattati (1% placebo). Elevati livelli di lipasi sono stati riscontrati nel 40% dei pazienti trattati (37% placebo) e l'ipofosfatemia si è verificata nel 35% (11% placebo).

Attualmente, secondo le più recenti linee guida delle maggiori società scientifiche nazionali ed internazionali, il Sorafenib rappresenta il trattamento standard per i pazienti con epatocarcinoma non resecabile, avanzato (infiltrazione vascolare e/o metastasi), in buone condizioni generali (PS ≤2) e con discreta riserva funzionale epatica (Child A): stadio C secondo la classificazione BCLC. Attualmente questo farmaco rappresenta l'unica terapia a bersaglio molecolare specifico, approvata nei pazienti con HCC in stadio avanzato, non suscettibili di trattamenti chirurgici o loco-regionali.

Nei pazienti Child B la possibilità di trattamento è controversa (Sì: AASLD, ESMO/ESDO; Controverso: NCCN, EASL/EORTC, No: AIOM).

Non sono controindicazioni assolute: cirrosi, infezione HBV/HCV in fase attiva.

Vedere protocollo operativo del Sorafenib nella sessione dedicata

1.6.4 RADIOEMBOLIZZAZIONE: Identificazione del miglior candidato a terapia con radioembolizzazione nel paziente affetto da HCC avanzato.

Dr. Marco TABONE

Premessa

Il trattamento dell'epatocarcinoma primitivo del fegato in stadio avanzato (secondo la definizione del Barcellona Clinic Liver Cancer), in accordo con le linee guida americane ed europee, è la terapia con sorafenib. Il trattamento è stato autorizzato dal 2009 a livello ministeriale ed inserito in prontuario, classe H OSP2. L'efficacia di sorafenib è stata dimostrata da due studi randomizzati controllati verso placebo (1, 2) in cui si dimostrava un aumento di sopravvivenza mediana rispetto al placebo (10,7 mesi rispetto a 7,9 $p< 0.001$). Il farmaco è somministrabile per via orale, rientra nella categoria degli inibitori della proteina chinasi. Il dosaggio raccomandato è di 800 mg al giorno (4 compresse) ma sono previste riduzioni del dosaggio in base alla tolleranza fino a 400 mg al giorno. Uno studio multicentrico italiano ha recentemente riportato l'esperienza sul campo in 296

pazienti (3). La sopravvivenza è risultata di ***10,5 mesi*** nell'intera coorte, il ***90%*** dei pazienti ha riportato effetti collaterali (astenia, perdita di peso, diarrea, reazioni cutanee, ipertensione arteriosa), il ***54%*** dei pazienti ha ridotto il dosaggio per effetti collaterali. La durata media di trattamento è stata di ***4,2*** mesi nei pazienti Child-Pugh A, 30% dei pazienti sono stati trattati per ≥ 6 mesi, 14% per ≥ 1 anno.

La radioembolizzazione è un trattamento loco-regionale eseguito per via arteriosa epatica con impianto di microsfere di vetro (Therasphere®) o di resina (Sir-Sphere®) caricate con ittrio-90: Queste microsfere sono dotate di scarso effetto embolizzante e consentono il trattamento anche in presenza di trombosi portale (intralobare o del tronco principale). Numerosi studi (4 – 11) confermano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento nell'epatocarcinoma sia in stadio intermedio che avanzato, con ***sopravvivenze globali variabili fra 12 e 16 mesi***, con variazioni legate al grado di funzionalità epatica (Child-Pugh A o B) e presenza o meno di trombosi portale. Al momento non esiste per la radioembolizzazione consenso sulla collocazione all'interno delle linee guida in accordo al BCLC e mancano studi di confronto head-to-head con il sorafenib.

Considerazioni farmacoeconomiche

Si può estrapolare che un trattamento medio con sorafenib per un paziente con epatocarcinoma in fase avanzata venga a costare (prezzo ex-factory senza risk-sharing) attorno ai 20.000 euro a dosaggio pieno, 10.000 euro a dosaggio dimezzato.

Il costo di un flacone di microsfere caricate con ittrio è di 10.000 euro, identico per i due prodotti presenti sul mercato; con la differenza però che il flacone con microsfere di resina può essere suddiviso, e premettere quindi il trattamento di due pazienti.

Conclusioni

Dai dati di letteratura, si può ipotizzare un intervallo mediano di progressione di circa 13 mesi dopo trattamento TARE in pazienti con trombosi portale. Questi dati appaiono incoraggianti se confrontati con quelli di analoghi pazienti trattati con sorafenib, dove i dati di letteratura riportano tempi di progressione di 4 mesi e sopravvivenze di circa 8 mesi. In conclusione, il paziente con epatocarcinoma voluminoso unifocale o HCC multifocale ma confinato ad un solo lobo epatico con trombosi portale ma assenza di lesioni metastatiche extra-epatiche (localmente avanzato) sembrerebbe avere migliori possibilità di sopravvivenza se trattato con TARE piuttosto che sorafenib con una spesa almeno equivalente se non inferiore ed un migliore profilo di tollerabilità. Uno studio regionale multicentrico prospettico potrebbe essere dirimente su questa sottopopolazione di pazienti

Bibliografia

- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al " Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma" N Eng J Med 2008; 359: 378-390
- 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 randomized, double-blind, placebo controlled trial" Lancet Oncol 2009; 10: 25-34
- 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: 2055-2063
- 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 Intev Radiol 2010; 52: 1741-79
- Hilgard P, Hamami M, Fouly AE et al "Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experirence on safety and long-term survival" Hepatology 2010; 52: 1741-1749
- Salem R, Lewandowski RJ, Mulchany MF et al "Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long term outcomes" Gastroenterology 2010; 138: 52-64
- Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al «Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stage: a European evaluation» Hepatology 2011; 54: 868-878
- Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S et al "Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study" Hepatology 2013; 57: 1826-1837
- Salem R, Mazzaferro V, Sangro B «Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges and clinical perspectives» doi: 10.1002/hep.26382
- Lau WY, Sangro B, Chen PJ et al "Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90" Oncology 2013; 84: 311-318
- Pracht M, Edeline J, Lenoir L et al " Lobar hepatocellular carcinoma with ipsilateral portal vein tumor thrombosis treated with yttrium-90 glass microsphere radioembolization: preliminary results" Int J Hepatol 2013;

1.6.5 LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NELL'EPATOCARCINOMA

Prof. Umberto Ricardi, Dr.ssa Alessia Guarneri

La radioterapia ha avuto storicamente un ruolo marginale nel trattamento dei tumori maligni del fegato, a causa della radiosensibilità del parenchima epatico e del conseguente rischio di epatotossicità, correlata all'impiego di alte dosi di radiazioni usate su ampi volumi di fegato non neoplastico.

La radioterapia stereotassica ablativa (Stereotactic Ablative Radiation Therapy - SABR) è un trattamento di alta precisione, che consente la somministrazione di alte dosi di radiazioni ad un limitato volume bersaglio, identificato mediante una terna di coordinate cartesiane. L'applicazione clinica di tale terapia ha aperto nuovi orizzonti nel trattamento radioterapico di pazienti affetti da HCC: la SABR permette infatti di minimizzare l'esposizione dei tessuti sani circostanti la neoplasia, mantenendo un accettabile profilo di tossicità.

I dati della letteratura sono ancora limitati e non vi sono linee guida chiare in termini di indicazioni, modalità di frazionamento e dose totale di prescrizione. Gli studi clinici di fase I e II confermano le premesse teoriche, riportando tassi di controllo locale della neoplasia tra il 65% e il 100%[1]. L'ampia variabilità dei risultati è da ricercarsi nell'eterogeneità dei pazienti selezionati, dei volumi tumorali trattati e delle schedule di frazionamento impiegate. Un dato condiviso da tutti gli studi è il basso profilo di tossicità della metodica che la rende sicura e ben tollerata dai pazienti.

Il trattamento prevede da 3 a 5 sedute consecutive con cadenza quotidiana in regime ambulatoriale. La scelta della schedula di frazionamento (dose totale, dose per frazione e numero delle sedute) è condizionata dalla riserva funzionale epatica residua (Chid-Pugh score) e al quadro radiologico (sede e dimensioni delle lesioni)

Indicazioni cliniche

- HCC in stadio precoce/intermedio (BLCL stadio A-B) non suscettibile di resezione chirurgica o di trattamenti ablativi loco-regionali
- malattia neoplastica residua/recidiva dopo trattamenti loco-regionali
- neoplasia avanzata da sottoporre a down-staging, per ricondurre al trapianto o ad altre terapie curative (loco-regionale o chirurgica) pazienti inizialmente non candidabili ad esse
- HCC in pazienti in lista trapianto in cui la SABR può rappresentare una terapia "ponte" [2]

Non vi sono controindicazioni assolute legate alla presenza di trombosi della vena porta (BLCL stadio C) o alla sede della lesione[3]

Criteri di eligibilità

- Paziente con diagnosi istopatologica o radiologica di HCC
- HCC singolo con diametro massimo ≤ 6 cm
- HCC multifocale: numero di lesioni ≤3 , diametro complessivo ≤6 cm
- Assenza di malattia extraepatica (N1-M1)
- Funzionalità epatica conservata (Child Pugh A-B)
- Performance status 0-1

Valutazione della risposta e della tossicità [4]:

- La tossicità acuta e cronica viene valutata su base clinica con registrazione degli effetti tossici secondo la scala RTOG, LENT-SOMA o CTCAE e su base ematochimica con gli indici di funzionalità epatica (citolisi e colestasi) a 10 giorni e ad 1 mese dal termine del trattamento radioterapico; successivamente sono indicati controlli a cadenza trimestrale.
- I dati della letteratura riportano un basso profilo di tossicità; il bersaglio più frequente è l'apparato gastrointestinale con eventi tossici per lo più di Grado 2 RTOG, raramente di Grado 3.
- Radiation Induced Liver Disease (RILD): nei pazienti epatopatici con HCC più di frequente si presenta nella forma "*non classica*", con innalzamento delle transaminasi fino a 5 volte il limite superiore della norma (o il valore pretrattamento) e conseguente peggioramento della funzionalità epatica, in un periodo compreso tra 2 e 16 settimane dal termine del trattamento. La forma "*classica*" si caratterizza per il riscontro di epatomegalia anitterica, innalzamento della fosfatasi alcalina (ALP>AST/ALT) con un valore doppio rispetto al limite superiore della norma (o del valore pre-trattamento) ed ascite.
- La valutazione della risposta viene effettuata con esami radiologici di secondo livello, TC o RMN con mdc, a cadenza trimestrale, refertate secondo i criteri RECIST modificati.

La letteratura riporta alterazioni dell'imaging TC (in termini di ipodensità) e alterazioni metaboliche alla PET-CT (con modesti incrementi del SUV max) nei primi mesi dopo la SABR tali da simulare una progressione di malattia.

1)

- Prognostic factor local control of hepatic tumors treated by stereotactic body radiation therapy. Dewas S et al. Radiation Oncol 2012;7:166
- Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. Sanuki N et al. Acta Oncologica 2013

2)

- Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. Kats A et al. IJROBP 2012;83(3):895-900

- Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a a bridge to transplantation. O'Connor JK et al. Liver Trasplantation 2012;18:949-954

3)

- Hypofractionated radiotheapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Kim JY et al Radiat Oncol. 2013 Jan 16;8(1):15.

4)

- Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis evaluation of radiological and pathological response. Facciuto ME et al. Journal of Surgical Oncology 2012;105:692-8

– Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Tracy R price et al. Cancer 2012;118:3191-8

–

PDTA dell'EPATOCARCINOMA

PROTOCOLLO OPERATIVO

Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr.ssa Daniela Campion

L'epatocarcinoma dovrebbe essere gestito con un approccio multidisciplinare, in una rete in cui tutte le tecniche diagnostiche e le risorse terapeutiche ottimali siano disponibili per il livello migliore di valutazione e cura. L'obiettivo del presente PDTA è quello di rendere il più possibile omogeneo ed efficiente l'iter diagnostico/stadiativo dell'HCC e di selezionare la terapia più idonea per il singolo paziente in rapporto alle sue condizioni generali, alla riserva funzionale epatica, allo stadio della malattia neoplastica, considerando la disponibilità economica e le risorse organizzative presenti a livello regionale e delle realtà locali.

Questo scritto fa riferimento alle linee guida nazionali ed internazionali più recenti (AASLD/EASL-EORTC ed AIFS), nonché alle esperienze e alla pratica clinica locale e contengono raccomandazioni pratiche per l'approccio multidisciplinare all'epatocarcinoma.

Ogni paziente con nuova diagnosi di epatocarcinoma (o comunque non ancora gestito da un centro specialistico per tale neoplasia) dovrà:

- essere riferito al CAS (Centro Accoglienza Servizi) dell'epatocarcinoma nei rispettivi centri di riferimento territoriali, riconosciuti dalla Regione (segreteria organizzativa, con e.mail e numero telefonico, indicazioni di sede ed orari, personale sanitario dedicato,)
- essere registrato su un data base regionale (a scopo epidemiologico e di studio)
- essere valutato clinicamente sia per la patologia in oggetto (epatocarcinoma su epatopatia cronica), sia per le comorbilità. Alla prima visita dovrà essere stilata una lettera strutturata secondo il formato riconosciuto dal GIC come standard (vedere allegato N.1 in appendice), che accompagnerà il paziente nel successivo follow up clinico. Eventuale questionario sulla qualità di vita.
- essere sottoposto a un prelievo basale per: emocromo, creatinina/azotemia, Na/K, bilirubina frazionata, gGT/PhAlcalina, transaminasi, QPE e albumina, INR/PTT, fibrinogeno (salvo che tali esami non siano già stati recentemente effettuati; ripeterli comunque nel paziente scompensato o con recenti complicanze); verificare se già disponibili marcatori dell'HBV e dell'anti-HCV, altrimenti richiederli (screening di 1° livello: anti-HCV, HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBc). Se si tratta del primo riscontro di epatopatia indagare le possibili cause.
- essere sottoposto ad un prelievo ematico per sieroteca (?) (previo firma di consenso informato per prelievo e stoccaggio del materiale) prima di iniziare il trattamento ottimale (definire cosa stoccare: plasma? Siero? Come e dove conservare il materiale a seconda del centro).

- essere sottoposto ad una esofagogastroduodenoscopia (se non effettuata di recente; in tal caso ripetere secondo linee guida dell'ipertensione portale); effettuare inoltre ECG ed Rx torace in due proiezioni (esclusione MTS e valutazione cardio-polmonare di base, essenziale per qualunque sia l'iter terapeutico successivo).

Sarà opportuno che l'esame radiologico effettuato per la diagnosi/stadiazione loco-regionale dell'HCC risponda ai criteri standard, riconosciuti dalla letteratura (vedere appendice, allegato 2); in caso contrario andrà ripetuto secondo tali criteri, presso le strutture di riferimento idonee.

Gli esami suddetti dovranno essere effettuati a tutti i pazienti.

Una volta effettuata opportuna stadiazione dell'HCC, secondo la classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), sulla base del PS, del Child e dello stadio del tumore (vedere appendice, allegato 3), si potranno definire la prognosi ed l'iter terapeutico ottimale; a questo punto il paziente verrà riferito allo specialista per iniziare la terapia, considerando le indicazioni delle linee guida: sono infatti possibili trattamenti adeguati e spesso efficaci, differenziati per stadio di malattia (vedere appendice, allegato 4).

I casi dubbi da un punto di vista diagnostico-terapeutico andranno discussi in sede di GIC per definire collegialmente l'iter diagnostico-terapeutico ottimale.

Alcuni esami stadiativi di approfondimento (TC torace/TC addome completo, scintigrafia ossea) andranno effettuati selettivamente, in seconda battuta, dallo specialista referente, a cui afferisce il paziente per la terapia o, laddove necessario, in sede di GIC.

APPENDICE - ALLEGATO 1

LETTERA STANDARD PER IL MONITORAGGIO CLINICO

Dr.ssa Michela Burlone, Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr.ssa Laura Fanchini

ANAGRAFICA del paziente (includerei nome e numero telefonico del medico curante)

STORIA DELL'EPATOPATIA:

- Epatopatia cronica/cirrosi (si/no), nota da…..; eziologia (includere sempre anche i marcatori HBV). Trattamenti specifici attuali e/o pregressi.
- Precedenti complicanze dell'epatopatia, con riferimento temporale (EPS, sanguinamenti, scompensi, PBS…) ed eventuali interventi terapeutici (legatura varici, TIPS, shunt…..)
- Ultima EGDS (data): esito.

ANAMNESI GENERALE

- **Famigliare**: famigliarità per ipertensione; diabete; malattia cardiovascolare; epatopatia da virus (HBV/HDV/HCV), malattie metaboliche (emocromatosi, Wilson, deficit alfa1), autoimmuni. Neoplasie (in particolare epatiche).
- **Fisiologica**: fumo? Alcol? Tossicodipendenza?
- **Remota**: > comorbidità cardio-polmonari, ipertensione, coagulopatia, pregressi oncologici, interventi chirurgici di rilievo; tireopatia; diabete; infezioni (TBC/HIV)

ALLERGIE

STORIA DELL'HCC:

Regolare screening ecografico (SI/NO); se no, perché? Ultima ecografia (data)

Prima diagnosi:

- come: esame diagnostico (eco-> TC/RMN/CEUS/biopsia)
- quando: data
- caratteristiche HCC (numero lesioni, dimensioni, sede, infiltrazione vascolare, MTS)
- BCLC (esami per Child /ECOG PS/stadiazione tumore alla diagnosi). AFP

Trattamenti: elenco trattamenti effettuati (secondo lo schema): data/tipo trattamento/sede lesione numero/dimensioni/eventuali complicanze post-terapia

ULTIMO AGGIORNAMENTO CLINICO, EMATOCHIMICO E STRUMENTALE (data):

Ultimo strumentale di ristadiazione: ECOGRAFIA/TC/RM (data, elementi diagnostici di rilievo)

Ultimi ematochimici: emocromo, ALT, bilirubina, gGT, PhAlcanina, INR/PTT, albumina, creatinina, elettroliti (>pz scompensato e/o in terapia con diuretici); AFP (solo nei pz con rialzo iniziale alla diagnosi per monitoraggio)

Visita (data):

- sintomi: (>astenia, inappetenza, prurito, insonnia, dolore….)
- esame obiettivo: in particolare EPS(SI/NO), segni di scompenso idro-salino, segni cutanei rilevanti: subittero/ittero, flogosi arti inferiori, lesioni cutanee (> in corso di Sorafenib)

TERAPIA FARMACOLOGICA in atto: con particolare attenzione a farmaci anticoagulanti/antiaggreganti/betabloccanti (profilassi varici)/terapia antivirale (HbsAg)/diuretici

CONCLUSIONI:

- **Sintesi** dello stato attuale: CHILD, PS (ECOG), neoplasia eradicata/stabile/in evoluzione/dubbia; stadi azione neoplasia; BCLC.
- **Problemi attivi** particolari (infezioni, complicanze…….)
- **Follow up (**US/RMN/TC/visita...) e/o **terapia specifica** (chirurgica/loco-regionale/sistemica/palliativa)
- **Appuntamento successivo** (per terapia o follow up) con ematochimici (elenco allegato) e strumentali indicati (specificando, se già prenotati, dove e quando). Se indicata profilassi antiallergica rilasciare schema terapeutico adeguato.

Ad ogni visita portare la presente relazione esami ematochimici recenti, strumentali recenti (sempre ultima ecografia TC/RMN) e richieste di ……

A disposizione per eventuali comunicazioni rilevanti e urgenti al numero (FAX e telefono)

Firma e timbro

APPENDICE - ALLEGATO 2 A

GUIDA ALLA REFERTAZIONE US DELL'HCC

Dr. Andrea Veltri

RIPORTARE IL QUESITO CLINICO

FEGATO

- Valutazione qualitativa dimensioni (totali e relative, es. ipo-ipertrofie lobari);
- margini (es. regolari, arrotondati, bozzuti, etc.);
- ecostruttura (ecogenicità, omogeneità);
- assenza/presenza lesioni focali.

Qualora sia identificata una LESIONE FOCALE, indicare:

- sede (segmento);
- rapporti con strutture anatomiche adiacenti (capsula glissoniana, rami portali, vene sovraepatiche e cava inferiore, vie biliari e colecisti);
- caratteristiche: dimensioni, margini (nodulare o infiltrante), sviluppo (intraparenchimale o esofitico), ecostruttura (ecogenicità, omogeneità), vascolarizzazione;
- adenopatie regionali.

SEGNI DI IPERTENSIONE PORTALE

- Sistema venoso portale (asse spleno-portale, vena mesenterica superiore): pervietà; trombosi completa o parziale (quantificare; indicare se sospetta trombosi neoplastica); caratteristiche vena porta (calibro, flusso, indici).
- Splenomegalia (diametro massimo).
- Ascite (versamento pleurico).
- Circoli collaterali porto-sistemici.

COLECISTI E VIE BILIARI

- Calcolosi.
- Dilatazione VB (dettagli).

PANCREAS

- Segni di pancreatite.
- Masse.

RENI

- Segni di nefropatia cronica.
- Altro.

AORTA ADDOMINALE E GRANDI ARTERIE

- Malattia ateromasica.
- Aneurismi.

CONCLUSIONI:

2. Definizione dell'epatopatia diffusa (es. epatopatiasteatosica, cirrosi, etc.).
3. Ipotesi diagnostica della lesione focale.
4. Indicazioni successive:
5. diametro<10 mm, US a 3 mesi;
6. diametro =>10 mm, approfondimento diagnostico con TC multifasica o RM dinamica.

APPENDICE - ALLEGATO 2 B

PROTOCOLLO OPERATIVO CEUS

Dr.ssa Patrizia Carucci

Settare la macchina:

2. frequenza idonea alla profondità del target
3. fuoco unico, subito al di sotto dell'area di interesse
   scala TGC (time gain compensation) basso specie per i livelli superficiali
4. gain medio-basso

Procedura:

- preparare il Sonovue
- **tenere sempre a disposizione i presidi per un primo intervento in caso di reazione allergica:**
- preparare il pz:
  consenso informato

ago cannula di calibro adeguato (18-20 G) per evitare turbolenze e rottura delle microbolle

valutazione del tipo di respirazione che si può ottenere

- ecografia di base:

B-mode, doppler, power-doppler

archiviazione esame ecografico di base

- scelta dell'approccio migliore

  attivare il software contrastografico
- aspirare il Sonovue in siringa
- iniettare:

  bolo rapido (2"-3") di 2,4 cc ev

  al bolo far seguire l'infusione rapida di 10 cc di fisiologica
- eseguire CEUS:

  far partire il cronometro

  far partire la videoregistrazione per revisione a scopo interpretativo, foto, misurazioni (la fase arteriosa e portale senza interrompere l'esplorazione); per la fase tardiva non è opportuno effettuare una insonazione contunua, per evitare di rompere le microbolle.

  in caso di apnea iniziare 7"-8" dopo l'infusione

Fase Vascolare	Inizio	Fine
Arteriosa	10-20"	25-35"
Portale	30-45"	120"
Tardiva	>120"	240-360"

Durata delle microbolle: 240-360 secondi

Completa eliminazione delle microbolle per via respiratoria entro 9-10 minuti

Dopo questo intervallo si può ripetere l'esame

Terminare l'acquisizione quando finisce l'effetto del mdc, ricordando che in alcune applicazioni è importante prolungare molto l'esame.

APPENDICE - ALLEGATO 2 C

CRITERI STANDARD PER LO STUDIO RADIOLOGICO: TC E RMN

Dr. Andrea Veltri, Dr.ssa Francesca Barisone, Dr. Paolo Moretto, Dr. Riccardo Faletti

La letteratura scientifica concorda nella possibilità di diagnosticare radiologicamente l'HCC, senza necessità di eseguire una biopsia, se all'imaging sono presenti le caratteristiche tipiche della lesione.

Ciò richiede uno studio mediante TC o RM con impiego di mezzo di contrasto endovenoso in modalità multifasica:

BASALE – prima della somministrazione di mdc ev.

ARTERIOSA – preferibilmente mediante l'utilizzo di tecniche di sincronizzazione del bolo (14" dopo il picco di enhancement aortico); 40" senza tecniche di sincronizzazione del bolo.

PORTALE 80"

TARDIVA 180"

FASE EPATO-SPECIFICA (MRI) 20'

Fondamentale per una corretta diagnostica dell'HCC è la somministrazione di un adeguato quantitativo di mdc: ricordando che il principale fattore legato al paziente, influente la magnitudo dell'enhancement vascolare e parenchimale, è il peso corporeo, dalla letteratura emerge:

- Mdc organo iodati - 0.5 g di iodio pro kilogrammo di peso corporeo (es: Pz di 70 Kg 100 ml di mdc 350 mg-I/ml). La relazione g I/Kg non è lineare: per i pazienti grandi obesi si ritiene indicato scendere a 0.3 g I/Kg. Il flusso ottimale è 3-4 mL/sec
- Gd-EOB-DTPA 0.1 mg/Kg con flusso 1 mL/sec

Per entrambe le somministrazioni si ritiene indicato utilizzare iniettori automatici a doppia testa per far seguire al bolo di contrasto circa 20 (MRI) – 30 (TC) ml di soluzione fisiologica, al medesimo flusso.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

- Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma -A I S F Associazione Italiana per lo Studio del Fegato – Marzo 2012.
- EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.
- JOURNAL OF HEPATOLOGY 2012 vol. 56 908–943.
- Bruix, Sherman -Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update
- HEPATOLOGY 53, 3, 2011.

- Kyongtae. - State of the Art - intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. RADIOLOGY 256, 1 32-61, 2010.
- Tanimoto, Min Lee - Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI. EUR RADIOL (2009) 19 (Suppl 5): S975–S989.

APPENDICE - ALLEGATO 2 D

GUIDA ALLA REFERTAZIONE TC E RM DELL'HCC

Dr. Andrea Veltri, Dr.ssa Francesca Barisone, Dr. Paolo Moretto, Dr. Riccardo Faletti

RIPORTARE IL QUESITO CLINICO

FEGATO

- valutazione qualitativa dimensioni (totali e relative, es. ipo-ipertrofie lobari);
- margini (es. regolari, arrotondati, bozzuti, etc.);
- struttura (densità relativa, omogeneità);
- assenza/presenza lesioni focali.

Qualora sia identificata una LESIONE FOCALE, indicare:

- sede (segmento);
- rapporti con strutture anatomiche adiacenti (capsula glissoniana, rami portali, vene sovraepatiche e cava inferiore, vie biliari e colecisti);
- caratteristiche: dimensioni, margini (nodulare o infiltrante), sviluppo (intraparenchimale o esofitico); segnale (densità TC o intensità RM) basale; comportamento contrastografico, tipico del nodo di HCC (ipervascolare in fase arteriosa, con progressivo wash-out in fase tardiva; in RM con mdc epato-specifico, ipointensità in fase di escrezione biliare) o meno;
- adenopatie regionali.

SEGNI DI IPERTENSIONE PORTALE

- Sistema venoso portale (asse spleno-portale, vena mesenterica superiore):

dilatazione; pervietà; trombosi completa o parziale (quantificare; indicare se sospetta trombosi neoplastica).

- Splenomegalia (valutazione qualitativa).
- Ascite (versamento pleurico).
- Circoli collaterali porto-sistemici.

ANATOMIA ARTERIOSA EPATICA (VARIANTI)

ALTRI REPERTI PATOLOGICI ADDOMINALI

CONCLUSIONI:

- Definizione dell'epatopatia diffusa (es. epatopatiasteatosica, cirrosi, etc.).
- Ipotesi diagnostica della lesione focale.
- In caso di diagnosi TC di HCC, se possibile completare immediatamente la stadiazione con lo studio del torace.
- Formulare una stadiazione utile alla classificazione secondo BCLC.
- In caso di follow-up dopo terapie loco-regionali o ancor più sistemiche, esprimere tale ri-stadiazione secondo criteri standardizzati (RECIST modificati).

APPENDICE - ALLEGATO 3

Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr.ssa Daniela Campion

World Health Organization Performance Status grades	
STADIO 0	no sintomi, vita normale
STADIO 1	sintomi minori, attività leggera
STADIO 2	cura della persona, ma impossibilitato a lavorare
STADIO 3	ridotta cura della persona, a letto o su sedia più di 50% delle ore diurne
STADIO 4	completamente disabile, a letto o in poltrona

Performance Status(PS) secondo i criteri ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Child Pugh score classe	A (5-6)	B (7-9)	C (9-11)
albumina	≥ 3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	1,7	1,7-2,3	>2,3
bilirubina	1-2	2-3	>3
ascite	assente	lieve	moderata
EPS	assente	grado 1-2	grado 3-4

Classificazione Child Pugh score per valutare la riserva funzionale epatica nella cirrosi

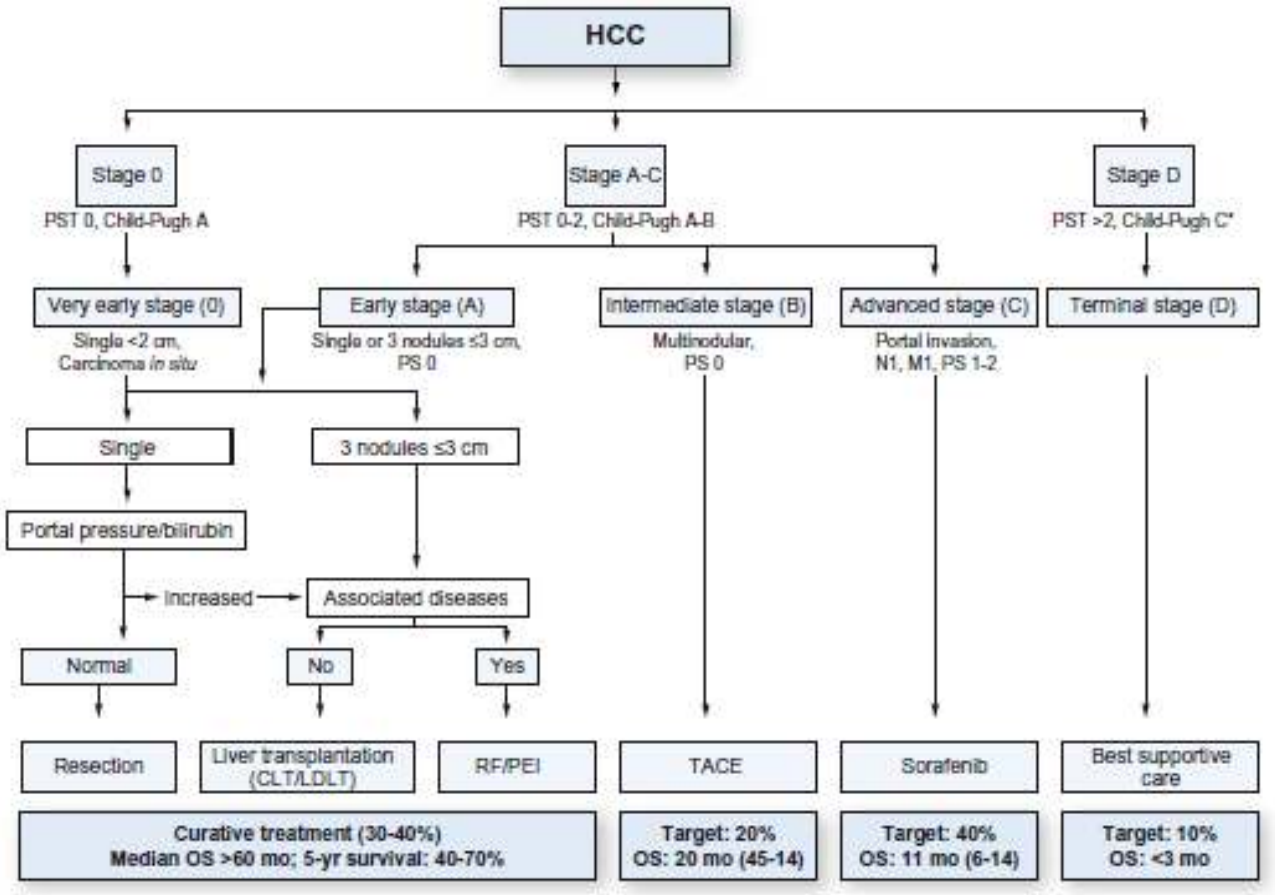
STADIO DEL TUMORE				
STADIO	**NUMERO**	**DIMENSIONI**	**Trombosi neoplastica**	**MTS**
VERY EARLY	singolo	< 2 cm	no	no
EARLY	singolo	≥ 2cm	no	no
	≤3	≤ 3 cm	no	no
INTERMEDIATE	>3 nodi e/o >3 cm		no	no
ADVANCED	indifferente	indifferente	si/no	si
	indifferente	indifferente	si	si/no
TERMINALE	indifferente			

Stadiazione dell'HCC in rapporto a numero e dimensioni dei nodi, presenza di trombosi neoplastica e MTS

CLASSIFICAZIONE "BCLC" PER IL CARCINOMA EPATOCELLULARE			
STADIO	**PS**	**DIMENSIONI, NUMERO ED INVASIVITA' HCC**	**CHILD-PUGH**
0-MOLTO PRECOCE	0	SINGOLO <2 CM	A
A-PRECOCE	0	SINGOLO ≥ 2 CM O MULTIFOCALE ≤3 NODI, ≤3CM CIASCUNO SENZA IV E MTS	A-B
B-INTERMEDIO	0	MULTIFOCALE > 3 NODULI E/O > 3 CM, SENZA IV E MTS	A-B
C-AVANZATO	1-2	PRESENZA DI IV E/O MTS	A-B
D-TERMINALE	3-4	QUALSIASI DEI PRECEDENTI	C

Stadiazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). PS: performane status; IV: invasione vascolare; MTS: metastasi

APPENDICE - ALLEGATO 4



Sistema stadiativo BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) in rapporto a prognosi e terapia. M: metastasi; N linfonodi metastatici; PS: performance status; RFA: radiofrequenza; PEI: alcolizzazione; TACE: chemioembolizzazione.

APPENDICE - ALLEGATO 5

PROTOCOLLO OPERATIVO SORAFENIB

Dr.ssa Laura Fanchini, Dr.ssa Patrizia Carucci

Candidato il paziente al trattamento con Sorafenib, lo specialista (epatologo o oncologo) dovrà:

- prescrivere il farmaco tramite connessione "on line" al sito web dell'AIFA (www.aifa.it), che prevede la compilazione di una scheda relativa al paziente (con dati anagrafici e clinici), per ottenere la conferma dell'eleggibilità alla terapia
- prescrivere il piano terapeutico relativo al farmaco secondo la procedura locale
- fornire indicazioni al paziente sul ritiro del farmaco presso la farmacia ospedaliera
- al momento della prima prescrizione è molto importante spiegare direttamente al paziente:

--- come e quando assumere il farmaco (NdA: sulla base della nostra esperienza (ambulatorio di gastroenterologia, ospedale Molinette) la terapia è meglio tollerata se si incrementa gradualmente il dosaggio, raggiungendo la dose massima solo in caso di buona tolleranza. Gli effetti collaterali compaiono precocemente e a dosaggio elevato; tendono poi a ridursi o a scomparire dopo il primo mese di terapia, grazie anche alla ottimizzazione del dosaggio e dei presidi terapeutici ausiliari

--- i possibili effetti collaterali del Sorafenib, fornendo anche eventuali relativi rimedi ed un recapito telefonico dell'ambulatorio per comunicazioni urgenti: tale strategia favorirà una migliore compliance.

In particolare sarà opportuno fornire indicazioni pratiche circa:

- cura di mani e piedi (pedicure/manicure terapeutico, per rimozione di eventuali callosità da parte di personale specializzato, prima di iniziare il trattamento); valutazione quotidiana ed attenta delle condizioni della cute di mani e piedi; idratazione; no a traumatismi ripetuti, anche di lieve entità; uso di scarpe comode. Non esposizione al sole o ad altre fonti di calore.
- regolari controlli pressori (es/esecuzione diario pressorio: misurare PA prima di colazione e cena, lontano da sforzi fisici-emotivi e caffè, annotando i valori in un diario), nelle prime due settimane di trattamento, poi 1 settimana al mese per i primi 3 mesi di terapia, per eventuale introduzione (o variazione, se già in corso) di terapia anti-ipertensiva
- consigli dietetici per evitare/limitare la diarrea; consigli farmacologici in caso di diarrea ed eventuale idratazione per os; qualora la diarrea fosse massiva o mal controllabile il paziente deve contattare l'ambulatorio per le decisioni diagnostico/terapeutiche del caso (indagini cliniche, eventuale riduzione del dosaggio o sospensione del farmaco).
- fornitura (o consiglio) di creme idratanti, ad esempio crema all'urea al 10-20%, per prevenire l'HFSR per mani, piedi, gomiti e ginocchia. Consegnare opuscolo informativo con le avvertenze suddette (Bayer).
- utile controllo successivo con ematochimici (emocromo, enzimi di citolisi e colestasi, coagulazione) dopo 7-10 giorni di trattamento, per valutare EC e compliance e per decidere l'iter terapeutico successivo.
- all'inizio del trattamento, nella lettera standard di monitoraggio clinico (vedere allegato 1 in appendice) sarà indispensabile inserire una nota specifica con informazioni su come e quando assumere il farmaco, sui possibili effetti collaterali e relativi rimedi; evidenziare sempre un riferimento telefonico per comunicazioni urgenti (esempio al fondo del capitolo). Nelle lettere successive inserire informazioni sulla tollerabilità del farmaco, EC e rimedi, necessità di riduzione del dosaggio e/o interruzione temporale o definitiva della terapia.

- il primo controllo radiologico (TC/RM addome/TC torace) deve essere effettuato entro il 2° mese (risposta SI/NO: riduzione di malattia, stabilità di malattia, progressione di malattia) e valutata mediante i criteri radiologici mRECIST (riduzione numerica/dimensionale delle nodulazioni, riduzione/perdita della componente ipervascolare delle lesioni epatiche in fase arteriosa…).
- se entro 2 mesi risulta una progressione radiologica o clinica di malattia (o qualora il farmaco non sia tollerato) il Sorafenib deve essere sospeso e deve essere effettuata una segnalazione dell'interruzione all'AIFA, mediante sito web. In tal modo è possibile attivare la procedura di rimborso del Nexavar per l'indicazione trattamento dell'HCC

- la stabilità clinica e radiologica di malattia (non progressione) o la risposta (riduzione) consentono di proseguire il trattamento, se tollerato.
- programmare i successivi controlli clinici ed ematochimici con dilazione progressiva degli appuntamenti ogni 2-3 mesi (dopo almeno tre mesi), se buona compliance e stabilità clinica.
- programmare i controlli radiologici ogni 3-4 mesi, dopo il primo da effettuare entro 2 mesi

Il trattamento viene interrotto in caso di:

- progressione clinica (PS>2, Child B/C) e/o progressione radiologica di malattia
- intolleranza e/o presenza di effetti collaterali rilevanti (non controllabili clinicamente e/o non tollerati dal paziente), malgrado riduzione del dosaggio (è stato dimostrato che una riduzione di dose a 400 mg/die per intolleranza o EC è da preferire alla sospensione, in quanto mantiene una buona efficacia terapeutica e permette di effettuare il trattamento per tempi più prolungati).
- la successiva ripresa del trattamento dipenderà dalla gravità degli EC e dalla tolleranza del singolo.

Al momento la terapia viene proseguita ad vitam nei pazienti tolleranti, senza deterioramento delle condizioni epatiche/generali (Child A/PS 0-2) e senza progressione della neoplasia; nei pazienti in cui si verifica una risoluzione completa della malattia neoplastica non ci sono chiare indicazioni sulla migliore strategia da adottare (continuare ad vitam o sospendere dopo un periodo "finestra" ?).

E' molto importante avvalersi di specialisti a cui fare riferimento per le più comuni complicanze (dietologo, dermatologo, antalgologo, palliativista), specie nei casi più difficili. E' importante inoltre fare riferimento ad un cardiologo con esperienza specifica in cardio-oncologia per decidere l'eligibilità e le strategie diagnostico-terapeutiche migliori in caso di pazienti con fattori di rischio o cardiopatia pregressa o in corso.

Problema aperto: profilassi/trattamento epatite cronica durante Sorafenib??

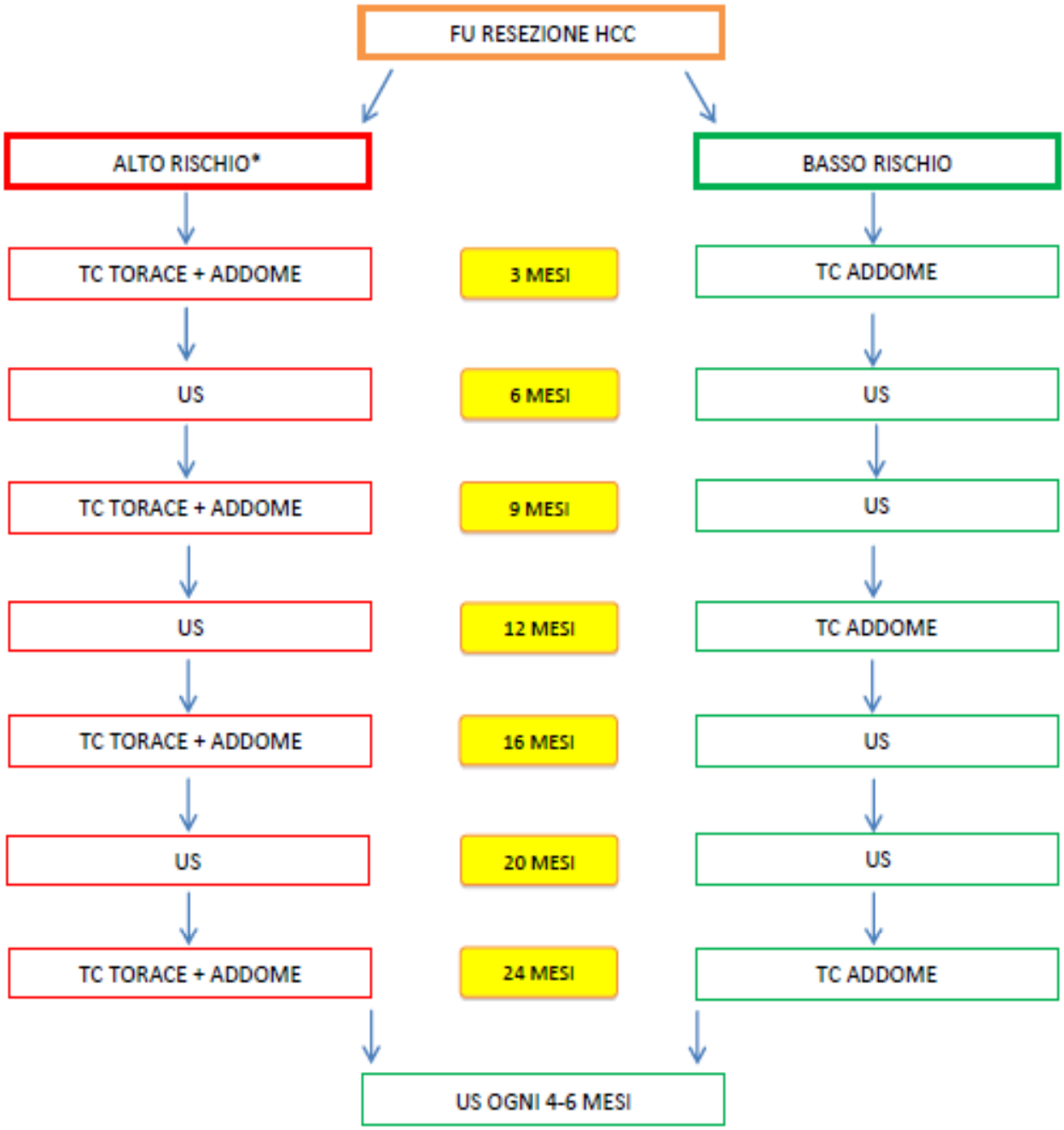
Esempio di nota esplicativa da inserire nella lettera per il FU clinico

Si opta per il trattamento con Nexavar. Iniziare con 2 co/die per 3 giorni e qualora non si manifestino effetti collaterali importanti, passare a 3 co/die (2 co/mattino + 1 co/sera) per 3 giorni, poi a 4 co/die (2 co/mattino + 2 co/sera) se buona tolleranza. Si consiglia di utilizzare le creme idratanti per la prevenzione della

sindrome mano-piede. In caso di diarrea utilizzare Racecadotril (100 mg, 1 cox3/die, possibilmente lontano dai pasti) o Loperamide (2 mg, 2 co al primo attacco e 1 co ai successivi, max 8 co/die, ma se non beneficio con 3-4 co/die, avvisare il centro). Controllare la pressione arteriosa ed eventualmente trattare con antiipertensivi. E' possibile che insorga astenia e anoressia. In caso di effetti collaterali importanti o intollerabili si consiglia di interrompere subito il trattamento e di mettersi in contatto con il nostro centro per ulteriori istruzioni.

ALLEGATO 6A

Dr. Andrea Veltri, Dr.ssa Patrizia Carucci, Dr. Marco Amisano



* **Anatomia patologica**: infiltrazione vascolare e/o satellitosi

ALLEGATO 6B

Dr. Andrea Veltri, Dr. Marco Amisano, Dr.ssa Patrizia Carucci