



## Documento di consenso

### sulla sorveglianza del rischio di epatocarcinoma nel cirrotico

#### **Gruppo di Studio tumori del fegato**

**Coordinatore:** Marcello Garavoglia

#### **Comitato Estensore**

Marcello Garavoglia, Mario Pirisi, Silvia Gaia, Emanuela Rolle

#### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

Amisano Marco Francesco, Burlone Michela E., Cardellicchio Adele, Gaia Silvia, Gazzera Carlo, Leutner Monica, Macera Anna Lisa, Mauro Margherita, Paraluppi Gianluca, Tonda Laura, Veltri Andrea

### Quesito relativo al documento di consenso

#### **P; Paziente o popolazione:**

La popolazione a cui si rivolge questa raccomandazione è la seguente:

Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh;

Pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato;

Pazienti non-cirrotici con epatite cronica o malattia inattiva HBV e viremia >10000 copie /ml;

Pazienti non-cirrotici con epatite cronica HCV e fibrosi epatica  $\geq$  F3 Metavir (o  $\geq$  10 Kpa all'elastografia);

Pazienti non-cirrotici con epatite cronica HCV ed almeno uno dei seguenti fattori aggiuntivi di rischio: età >55 anni se maschi o >65 anni se femmine, storia familiare di HCC, co-infezione HBV e/o HIV, abuso alcolico, fetoproteina elevata, diabete, obesità;

Pazienti con epatite cronica HBV o HCV, trattati con successo (viremia negativa a 6 mesi dal termine del trattamento), ma con almeno uno dei seguenti fattori aggiuntivi di rischio: età >55 anni se maschi o >65 anni se femmine, storia familiare di HCC, abuso alcolico, fetoproteina elevata, diabete/obesità, fibrosi epatica F3-F4 Metavir pre-trattamento, ridotta conta piastrinica pre-trattamento;

I pazienti non devono presentare controindicazioni al trattamento radicale o palliativo efficace dell'HCC.

#### **I; Intervento:**

Sorveglianza ecografica per la diagnosi precoce del tumore a cadenza rigorosamente semestrale, tramite esame ultrasonografico del fegato.

#### **C; Confronto:**

Sorveglianza ecografica a cadenza differente da quella semestrale.

#### **O; Outcome:**

La raccomandazione proposta permette di aumentare le diagnosi precoci di HCC nello stadio *early o very early* in pazienti a rischio ottenendo un incremento della degli interventi terapeutici curativi rispetto a quelli di palliazione.

### Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema

La sorveglianza mediante ecografia addome superiore con un intervallo di 6 mesi è raccomandata dal Position Paper della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF),<sup>1</sup> dalle linee guida per la pratica clinica della European Society for Medical Oncology e la European Society of Digestive Oncology (ESMO-ESDO),<sup>2</sup> le linee guida per la pratica clinica emanate congiuntamente da European Association for the Study of the Liver (EASL) e European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),<sup>3</sup> e le raccomandazioni della American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)<sup>4</sup>.

Le linee guida dell'area Asia Pacifica, raccomandano una sorveglianza ogni 6 mesi mediante Ecografia e dosaggio di alfa fetoproteina (APASL)<sup>5</sup>.

### Raccomandazione del Gruppo di Studio

La sorveglianza ecografica per la diagnosi precoce di epatocarcinoma deve essere condotta con cadenza semestrale, avendo esplicitato nella richiesta all'ecografista la motivazione "sorveglianza periodica per epatocarcinoma".

L'esame andrebbe eseguito da ecografisti che abbiano ricevuto uno specifico training, anche ai fini di migliore uniformità di interpretazione e refertazione. Se l'esame risultasse negativo, il paziente dovrebbe ricevere consensualmente al referto la proposta di un appuntamento a 180 giorni ( $\pm$ 15 giorni) per l'ecografia successiva. Se l'esame risultasse viceversa positivo (identificazione di uno o più noduli sospetti), il paziente andrebbe indirizzato ad un Centro esperto nella diagnosi e la terapia dell'epatocarcinoma, con richiesta in classe B di urgenza (vale a dire da evadersi entro 15 giorni).

## Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto costo/beneficio

L'epatocarcinoma è una patologia che, per la facile identificabilità di gruppi ad alto rischio per il suo sviluppo, si presta alla possibilità della sorveglianza periodica; non a caso essa è raccomandata in tutte le linee guida,<sup>1-5</sup> essendo dimostrata essere *cost-effective* quando il rischio di sviluppare cancro sia pari all'1.5% o superiore.<sup>6</sup> Le linee guida raccomandano anche in favore dell'utilizzo, a tale scopo, dell'ecografia addominale, in particolare in paragone al dosaggio dell'alfa-fetoproteina, che pure può condurre a una più precoce diagnosi di epatocarcinoma, ma senza che ne risulti una riduzione misurabile della mortalità.<sup>6</sup>

D'altra parte, l'ecografia dell'addome ha una sensibilità per identificare tumori di piccole dimensioni (stadio BCLC early) solo del 63%,<sup>7</sup> che tuttavia sale drasticamente (solo il 2% dei pazienti identificati avere tumori di dimensioni >3 cm) nelle mani di operatori con adeguato training.<sup>8</sup> L'intervallo suggerito per la sorveglianza è di sei mesi, sulla base di dati indicanti che a tale periodo corrisponde il tempo di raddoppio del tumore<sup>9</sup> e che intervalli di differente durata danno risultati non superiori o inferiori.<sup>10-11</sup>

*Il presente Gruppo di Studio ha documentato, mediante una raccolta retrospettiva di dati, i seguenti risultati relativi all'anno 2014 nella Regione Piemonte:*

*Totale nuove diagnosi di HCC: 341 pazienti*

- *Diagnosi ottenute durante programma di sorveglianza: 44%;*
- *Soggetti con HCC con nota diagnosi di epatopatia non sottoposti a sorveglianza: 42%;*
- *Soggetti con un nodo singolo di HCC alla diagnosi: 52%;*
- *Diametro del nodo maggiore in pazienti sottoposti a sorveglianza vs non sorveglianza: 32 ± 22 mm, vs 53±39mm;*
- *La percentuale di pazienti sottoposti a trattamento locoregionale percutaneo (curativo) è stata maggiore nei pazienti sottoposti a sorveglianza rispetto a quelli senza sorveglianza (39%vs 20%);*
- *Al termine di un follow-up minimo di sei mesi, si sono osservati N.=91 decessi, i 2/3 dei quali tra pazienti non sottoposti a sorveglianza periodica.*

I risultati sopracitati sono stati presentati alla Monotematica annuale AISF (Associazione Italiana Studio Fegato, 8-9 giugno 2016).

Appare chiaro al Gruppo di Studio che, ai fini di rendere maggiormente efficace il programma di sorveglianza nella Regione Piemonte, debbano essere presi provvedimenti volti a garantire la tempestività dello strumento (ecografia addominale a cadenza semestrale) e la sua migliore sensibilità.

## Bibliografia essenziale

1. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). 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;
2. Verslype C et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii41-vii48;
3. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43;
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. an update. *Hepatology* 2011;53:1020-58;
5. Masao Omata, Laurentius A. Lesmana, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus Recommendations on hepatocellular carcinoma, *Hepatol Int* (2010) 4:439–474;
6. Sarasin FP et al. Cost–effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child–Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422–34;
7. Chen J-G et al. Screening per liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9;

8. Singal A et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47;
9. Sato T et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009;3:544–50;
10. Barbara L et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–7;
11. Trinchet J-C et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 9-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97;
12. Santi V et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-7.