

Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESI

Coordinatori Scientifici

CILLO UMBERTO, GUGLIELMI ALFREDO, BASSI NICOLÒ, ZAGONEL VITTORINA

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIA ONCOLOGICA EPATOBILIARE

ALIBERTI CAMILLO, ANGELI PAOLO, BASSI NICOLO', BURRA PATRIZIA, CILLO UMBERTO, CRIVELLARI GINO, DEI TOS ANGELO PAOLO, D'ONOFRIO MIRKO, FARINATI FABIO, GAGLIARDI GIUSEPPE, GION MASSIMO, GRINGERI ENRICO, GUGLIELMI ALFREDO, LONARDI SARA, MANEA KATIA, MASSANI MARCO, MAZZAROTTO RENZO, MELISI DAVIDE, MESCOLI CLAUDIA, MORABITO ALBERTO, MORANA GIOVANNI, PALLINI PAOLO, PASTORELLI DAVIDE, RAMELLO MONICA, RUGGE MASSIMO, RUZZENENTE ANDREA, SAUGO MARIO, SCARPA ALDO, TORTORA GIAMPAOLO, TRENTIN LEONARDO, ZAGONEL VITTORINA, ZANUS GIACOMO, ZUCCHETTA PIETRO.

PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo viene valorizzata la buona pratica clinica e vengono definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n.2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da patologia oncologica epato-biliare. Tali neoplasie estremamente eterogenee in relazione al comportamento biologico, all'outcome clinico e alle diversità di trattamento e sono caratterizzate da un iter diagnostico-terapeutico complesso.

La gestione multidisciplinare è cardine imprescindibile del percorso di cura dei pazienti affetti da tumore e la definizione di un PDTA condiviso a livello regionale ha lo scopo di standardizzare la strategia di organizzazione dei servizi, ottimizzando l'attività gestionale e temporale degli interventi sanitari richiesti dal momento della diagnosi fino alle ultime fasi di vita, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto. L'obiettivo finale è quello di garantire a tutti i pazienti il miglior livello assistenziale in ogni fase di malattia, nell'ottica di un trattamento personalizzato che tenga conto dei bisogni del singolo paziente al fine di ottenere, come ricaduta globale, la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

I PDTA oncologici epatobiliare rappresentano un'area di ulteriore complessità e particolarità in relazione al fatto che l'interessamento epatico è pressoché sempre presente nelle fasi avanzate delle patologie oncologiche sistemiche non epatiche. Tale interessamento rappresenta spesso l'elemento chiave determinante la morbi-mortalità di questi pazienti e richiede quindi un'expertise e percorsi dedicati. A questo si aggiunge alla sovrapposizione dei temi oncologici a quelli puramente epatologici (fegato come centro metabolico non sostituibile in maniera artificiale) connotandone la ulteriore specificità e articolazione.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Prof. Umberto Cillo

Prof. Alfredo Guglielmi

Prof. Nicolò Bassi

Dr.ssa Vittorina Zagonel

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: CILLO Umberto, GUGLIELMI Alfredo, BASSI Nicolò, ZAGONEL Vittorina

ALIBERTI CAMILLO	Direttore Radiologia – Azienda Ospedaliera di Padova
ANGELI PAOLO	Direttore Clinica medica 5 ^a Azienda Ospedaliera Università di Padova
BASSI NICOLO'	Direttore 4 ^a Chirurgia Generale, Epato-Bilio-Pancreatica e d'urgenza Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Treviso
BURRA PATRIZIA	Professore Associato di Gastroenterologia - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche DiSCOG - Azienda Ospedaliera Padova
CILLO UMBERTO	Prof. Ordinario di Chirurgia Generale - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche - Direttore UOC Chirurgia Epatobiliare e Centro
CRIVELLARI GINO	Dirigente medico UOC Oncologia Medica 1 Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
DEI TOS ANGELO PAOLO	Direttore Anatomia Patologica - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - TV Treviso
D'ONOFRIO MIRKO	Professore associato - Dipartimento di Diagnostica e Sanità pubblica - Università degli Studi di Verona
FARINATI FABIO	Prof. Ordinario di Gastroenterologia - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche DiSCOG Direttore UOC Gastroenterologia – Azienda Ospedaliera Università di Padova
GAGLIARDI GIUSEPPE	Direttore UOC Cure Palliative Azienda ULSS 6 Euganea – Padova
GION MASSIMO	Direttore Scientifico del Centro Regionale Specializzato per lo Studio degli Indicatori Biochimici di Tumore
GRINGERI ENRICO	Professore Associato di Chirurgia Generale - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche - UOC Chirurgia Epatobiliare e Centro Trapianti di Fegato - Azienda Ospedaliera
GUGLIELMI ALFREDO	Direttore Chirurgia Generale ed Epatobiliare, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
LONARDI SARA	Dirigente medico UOC Oncologia Medica 1 Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
MANEA KATIA	Presidente Associazione Volontari Ospedalieri (AVO) Regionale

MASSANI MARCO	Dirigente medico 4^ Chirurgia Generale, Epato-Bilio-Pancreatica e d'urgenza Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Treviso
MAZZAROTTO RENZO	Direttore UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MELISI DAVIDE	Dirigente medico Oncologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MESCOLI CLAUDIA	Dirigente medico UOC di Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera Padova
MORABITO ALBERTO	Dirigente medico UOC Oncologia Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella (PD)
MORANA GIOVANNI	Direttore UOC Radiologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Treviso
PALLINI PAOLO	Direttore UOC Gastroenterologia - Azienda ULSS 8 Berica – Vicenza
PASTORELLI DAVIDE	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 1 Dolomiti - Feltre (BL)
RAMELLO MONICA	Dirigente medico UOC Oncologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana -Treviso
RUGGE MASSIMO	Direttore UOC di Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova Responsabile Scientifico del Registro Tumori del Veneto (RTV)
RUZZENENTE ANDREA	Dirigente medico Chirurgia Generale ed Epatobiliare Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
SAUGO MARIO	Responsabile del Sistema Epidemiologico Regionale - Regione del Veneto
SCARPA ALDO	Direttore Dipartimento Patologia e Diagnostica, Università degli Studi di Verona
TORTORA GIAMPAOLO	Direttore Oncologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TRENTIN LEONARDO	Direttore UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
ZANUS GIACOMO	Direttore Chirurgia Generale Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Treviso Marca Trevigiana – Treviso
ZUCCHETTA PIETRO	Dirigente medico - Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Padova

Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco

Coordinamento Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto

Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/ raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità. Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali.

I riferimenti a cui si fa riferimento sono i seguenti:

- Position paper multisocietario italiano 2016 (Siti internet delle seguenti società scientifiche: AIF, AIOM, SIC, SITO, HPBA, SIRM)
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica Epatocarcinoma (AIOM) 2015 www.aiom.it
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 www.esmo.org
- Linee guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016-Versione 1 www.nccn.org
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) - Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013
- I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013 e documento intersocietario AIOM-SICP 2015 www.aiom.it
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica - AIRO, 2014. www.radioterapiaitalia.it
- I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2016 www.registri-tumori.it
- PDTA Regione Veneto del Colon e del Retto DDR 181 del 1 luglio 2015.

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REDATTO CON IL SUPPORTO METODOLOGICO DEL COORDINAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO

INDICE

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE EPATOBILIARE IN VENETO.....	11
MAPPE.....	21
NOTE.....	35
INDICATORI.....	84
ALLEGATI.....	89

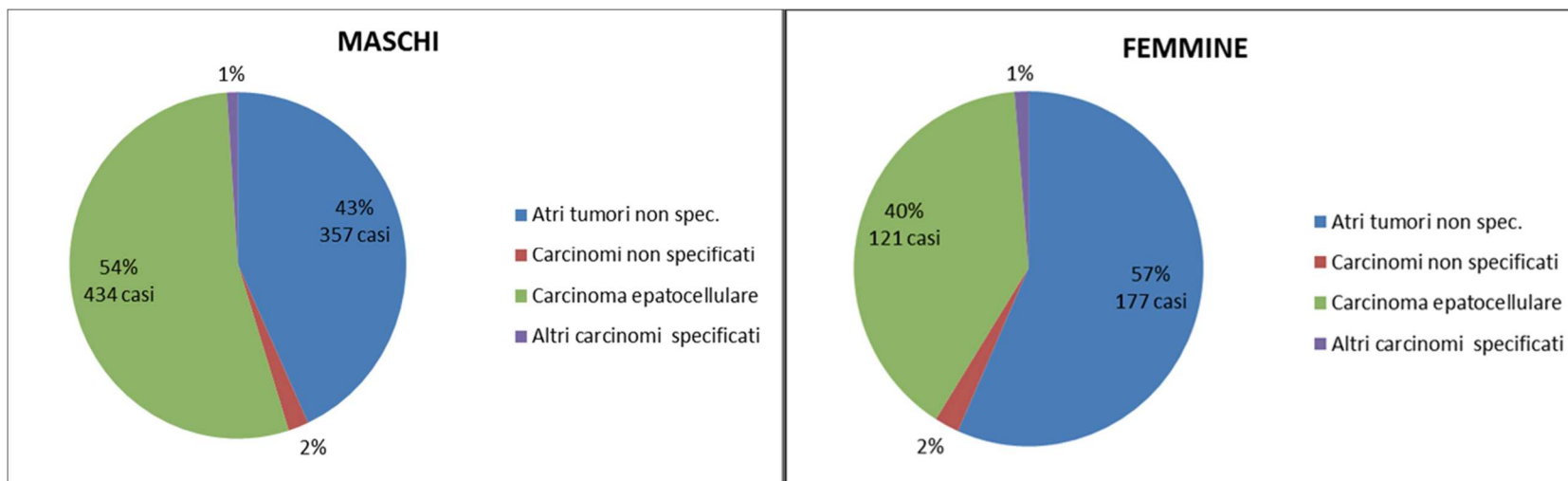
EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE EPATOBILIARE

INCIDENZA DEI TUMORI PRIMITIVI DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI

I tumori primitivi del fegato e delle vie biliari costituiscono un insieme eterogeneo di patologie neoplastiche, tradizionalmente aggregati per sede anatomica ma differenti per eziopatogenesi, morfologia e storia clinica. L'utilità di questa suddivisione viene ulteriormente limitata dal fatto che una quota non trascurabile di colangiocarcinomi non è attribuibile ad una precisa sede anatomica, per il fatto che al momento della diagnosi la patologia è già avanzata e interessa diverse strutture anatomiche delle vie biliari intra ed extraepatiche. In questo paragrafo la casistica del Registro Tumori del Veneto è stata quindi riaggregata in tumori primitivi del fegato (epatocarcinoma, altri tumori primitivi del fegato - con esclusione del colangiocarcinoma intraepatico) ed in tumori delle vie biliari (colangiocarcinoma intraepatico, tumore della colecisti, tumori delle vie biliari extraepatiche e di sede non specificata).

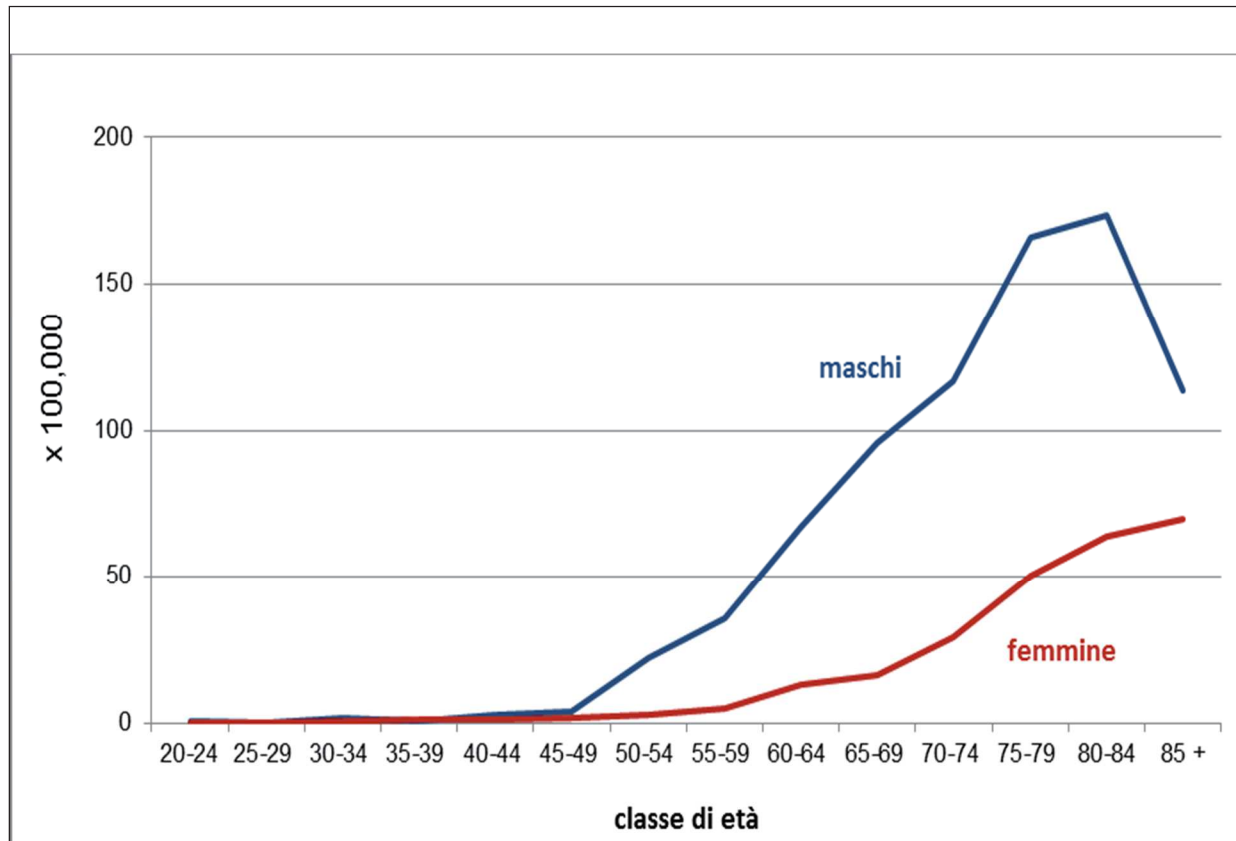
Complessivamente si osservano ogni anno in Veneto 816 nuovi casi negli uomini e 310 nuovi casi nelle donne di tumore primitivo del fegato, con esclusione del colangiocarcinoma intraepatico; una quota molto rilevante di casi (Figura 1), specialmente tra gli anziani, viene diagnosticata esclusivamente su base radiologica e clinica, senza che sia disponibile una diagnosi anatomo-patologica e viene quindi indicata con l'etichetta "altri tumori primitivi non specificati".

Figura 1. Distribuzione per morfologia dei casi di tumore primitivo del fegato, con esclusione del colangiocarcinoma intraepatico. % e casi annui stimati nel 2016 in Veneto.



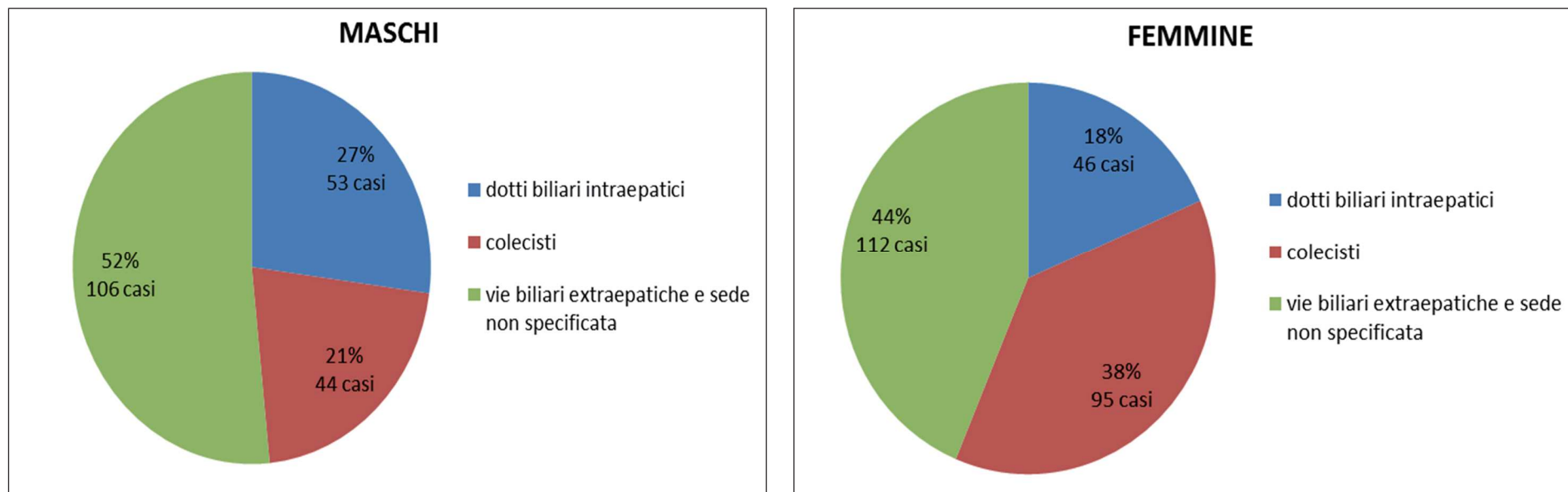
Per il tumore primitivo del fegato, escluso il colangiocarcinoma intraepatico, il picco di incidenza si colloca tra i 75 e gli 84 anni d'età; l'incidenza nei due sessi si separa già a partire dai 50 anni d'età (Figura 2). Nel 2016 il 40% degli uomini ed il 66% delle donne hanno 75 o più anni d'età.

Figura 2. Tassi sesso ed età specifici di incidenza del tumore primitivo del fegato, escluso il colangiocarcinoma intraepatico. Periodo 2008-2009, dati RTV



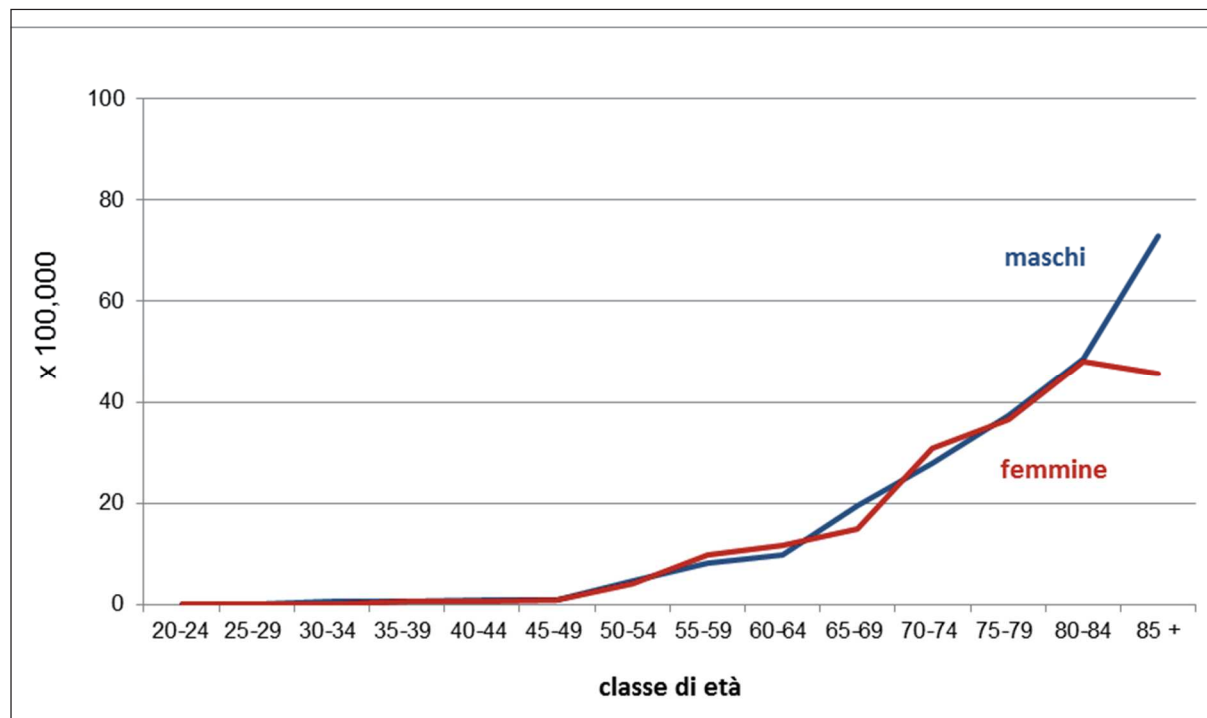
Complessivamente si osservano ogni anno in Veneto 203 nuovi casi negli uomini e 253 nuovi casi nelle donne di tumore primitivo delle vie biliari, che è costituito nel 52% dei casi negli uomini e nel 44% dei casi nelle donne da un tumore delle vie biliari extraepatiche o di sede non specificata (Figura 3); il 27% dei casi negli uomini ed il 18% dei casi nelle femmine ha sede intraepatica.

Figura 3. Distribuzione per sede dei casi di tumore delle vie biliari. % e casi annui stimati nel 2016 in Veneto.



Il tumore primitivo delle vie biliari mostra un trend per età simile nei due sessi, con una crescita costante in funzione dell'età (Figura 4). Il 50% degli uomini ed il 57% delle donne hanno 75 e più anni d'età al momento della diagnosi (stima RTV per il 2016).

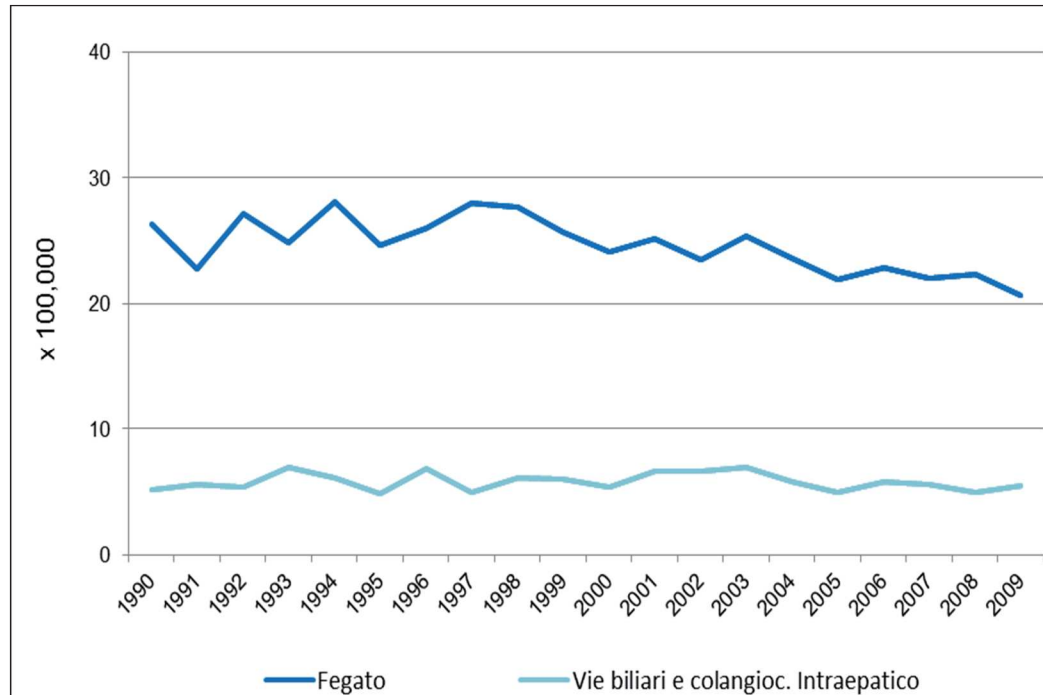
Figura 4. Tassi sesso ed età specifici di incidenza del tumore primitivo delle vie biliari. Periodo 1990-2009, dati RTV.



Le Figure 5 e 6 riportano in maniera distinta i tassi di incidenza - standardizzati sulla popolazione europea - del tumore primitivo del fegato e dei tumori delle vie biliari (incluso il colangiocarcinoma intraepatico), rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

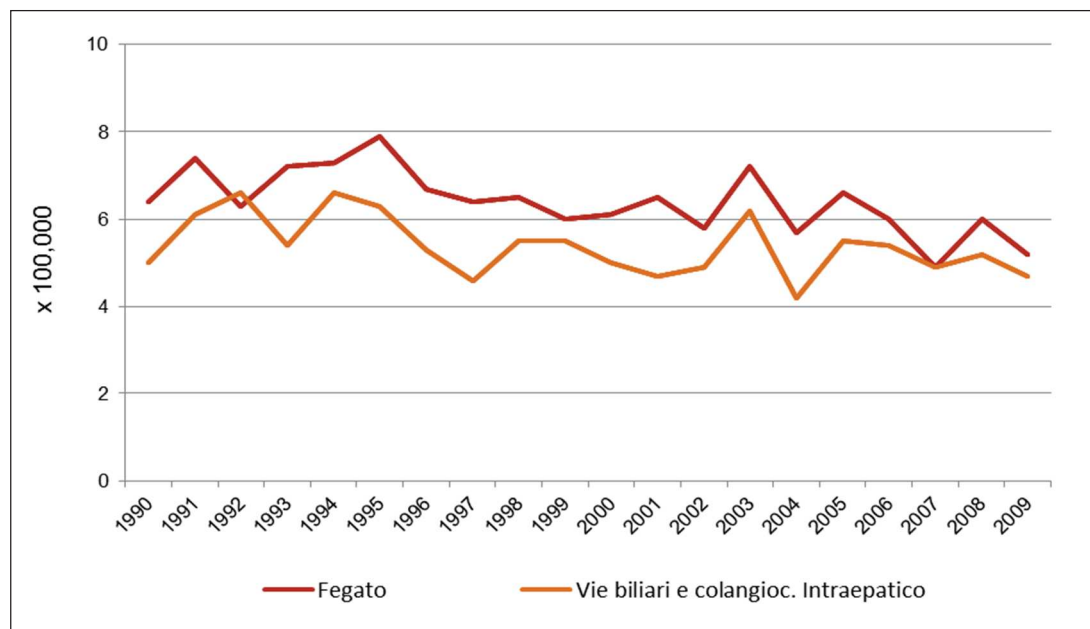
Il tumore primitivo del fegato negli uomini ha un'incidenza circa quadrupla rispetto al tumore primitivo del fegato nelle donne, che ha un'incidenza paragonabile a quella osservata in entrambi i sessi per i tumori delle vie biliari, incluso il colangiocarcinoma intraepatico.

Figura 5 Trend di incidenza dei tassi standardizzati sulla popolazione europea del tumore primitivo del fegato e delle vie biliari. Periodo 1990-2009, dati RTV. Maschi



Il trend temporale del tumore primitivo del fegato risulta significativamente in riduzione nei maschi (Annual Percent Change -2.02; Intervallo di Confidenza al 95% da -2.9 a -1.2) nel periodo più recente (1997-2009), mentre è in calo nelle femmine già a partire dal 1990 (APC -1.30; IC 95% da 2.0 a -0.5). Considerati complessivamente, i tumori primitivi delle vie biliari non mostrano invece in ciascuno dei due sessi una variazione significativa di incidenza nel periodo considerato.

Figura 6. Trend di incidenza dei tassi standardizzati sulla pop. europea del tumore primitivo del fegato e delle vie biliari. Periodo 1990-2009, dati RTV. Femmine

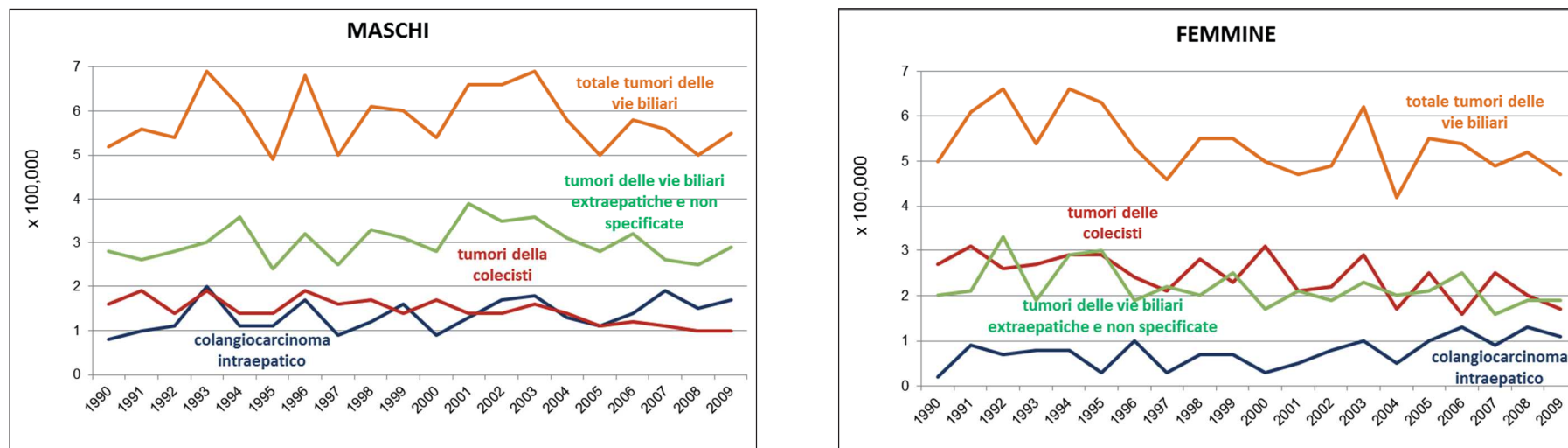


Si stima che in Italia oltre i due terzi dei casi di tumori primitivi del fegato siano riconducibili a fattori di rischio noti, in primis collegati alla cronicizzazione dell'epatite C (HCV), che mostra a livello nazionale un gradiente Sud-Nord atipico e dell'epatite B (HBV), il cui ruolo è prevedibilmente destinato a calare in conseguenza delle campagne di vaccinazione nei nati dal 1978 in poi. Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Tra i fattori di rischio emergenti possono essere citati la provenienza geografica (specialmente per i residenti stranieri provenienti dall'Asia orientale e dall'Africa sub-sahariana, dove è alta l'incidenza di epatiti virali croniche, l'obesità (specie se complicata da presenza di diabete), la steatoepatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale ed il tabacco.

Il tumore della colecisti risulta significativamente in calo nel periodo considerato sia negli uomini che nelle donne (APC rispettivamente pari a -2.8; IC 95% da -3.9 a -1.7 e -2.0; IC 95% da -3.3 a -0.8). Nello stesso periodo si rileva un aumento dell'incidenza del colangiocarcinoma intraepatico (APC 1.6 IC 95% da -0.3 a 3.6 negli uomini; 3.6 IC 95% da 0.6 a 6.7 nelle donne) (Figura 7). Nelle donne si rileva anche una riduzione dell'incidenza standardizzata del tumore delle

vie delle vie biliari extraepatiche e non specificato (APC -1.5; IC 95% da -3.0 a 0.0).

Figura 7. Trend di incidenza dei tassi standardizzati sulla pop. europea 1990-2009 del tumore primitivo delle vie biliari, per sede. Dati RTV.



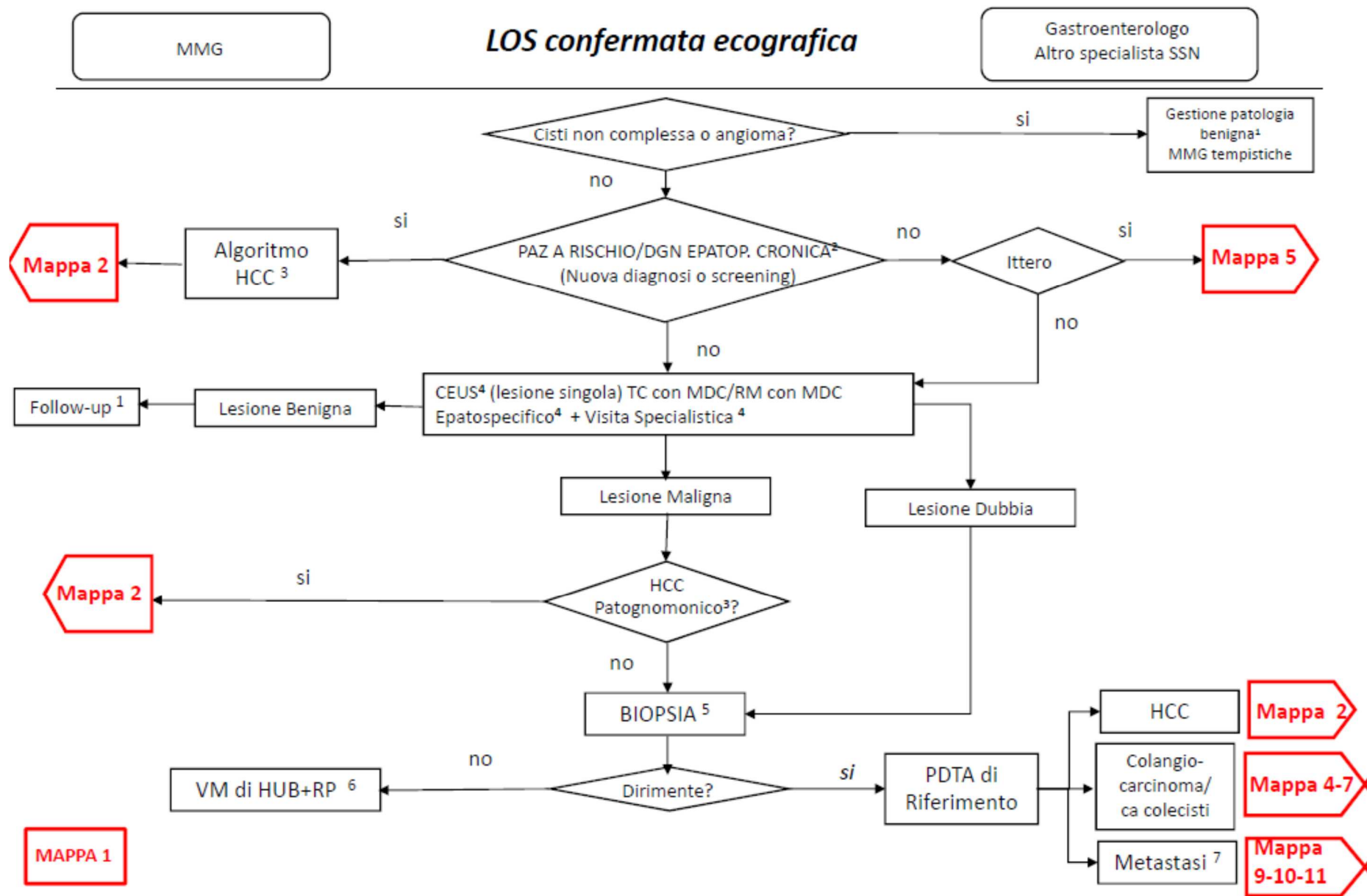
La colangiocarcinogenesi è un fenomeno multifattoriale noto solo in parte. I fattori di rischio più noti, come la presenza di calcoli biliari, i parassiti epatobiliari, la colangite sclerosante primaria, le cisti del tratto biliare e alcune tossine, sono associati con un'inflammatione cronica delle vie biliari. Per il colangiocarcinoma intraepatico è acquisizione più recente il possibile dei fattori di rischio già noti per l'epatocarcinoma (cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool).

I dati nazionali relativi alla sopravvivenza e quelli relativi ai fattori di rischio sono tratti dal Rapporto AIOM-CCM-AIRTUM "I numeri del cancro, 2016".

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore primitivo con sede epatica in Italia è pari al 16, 1%, ed è più elevata sia rispetto alla media europea (11, 7%), sia rispetto al Nord Europa (8, 1%). Il 18% dei maschi e il 21% delle femmine che hanno contratto un tumore con sede nelle vie biliari extraepatiche risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2007). Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare lievemente migliorata. Rispetto alla media europea la sopravvivenza in Italia è simile, ma più elevata rispetto ai Paesi del Nord Europa.

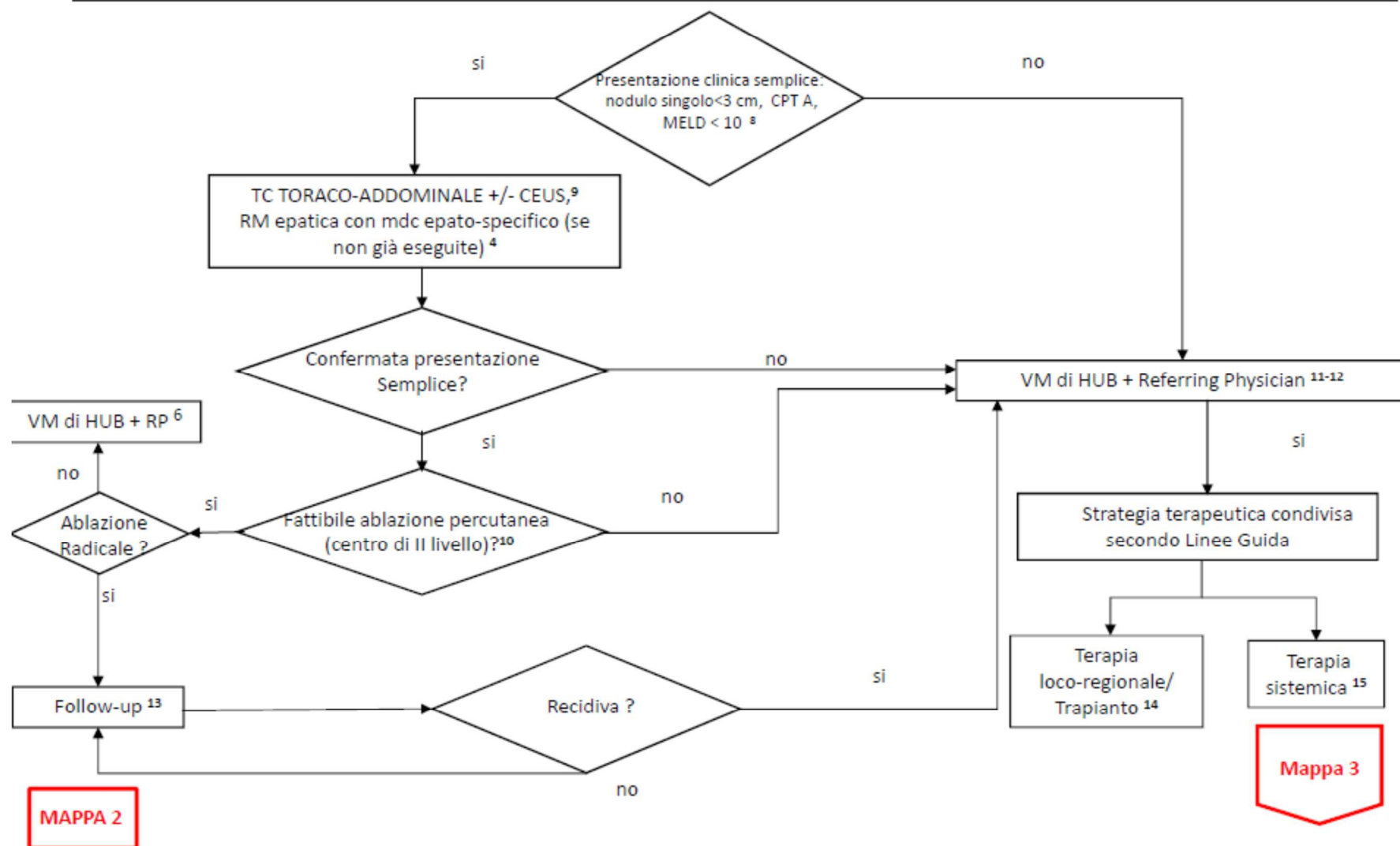
Come alter neoplasia a prognosi severa, I tumori primitive del fegato e quelli delle vie biliary non mostrano significative differenze di sopravvivenza in ambito nazionale.

MAPPE



Mappa 1

Pazienti con diagnosi di HCC

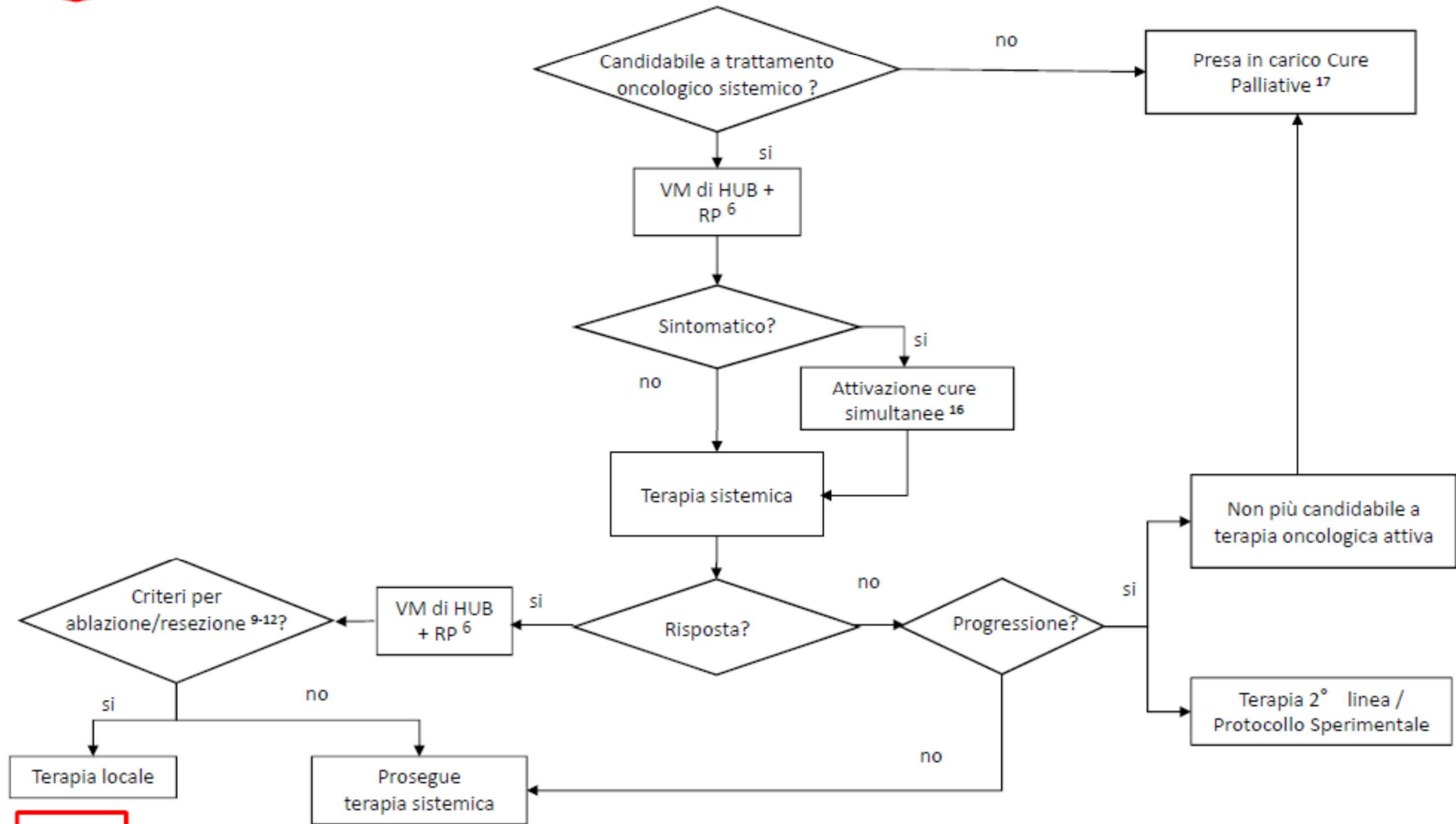


MAPPA 2

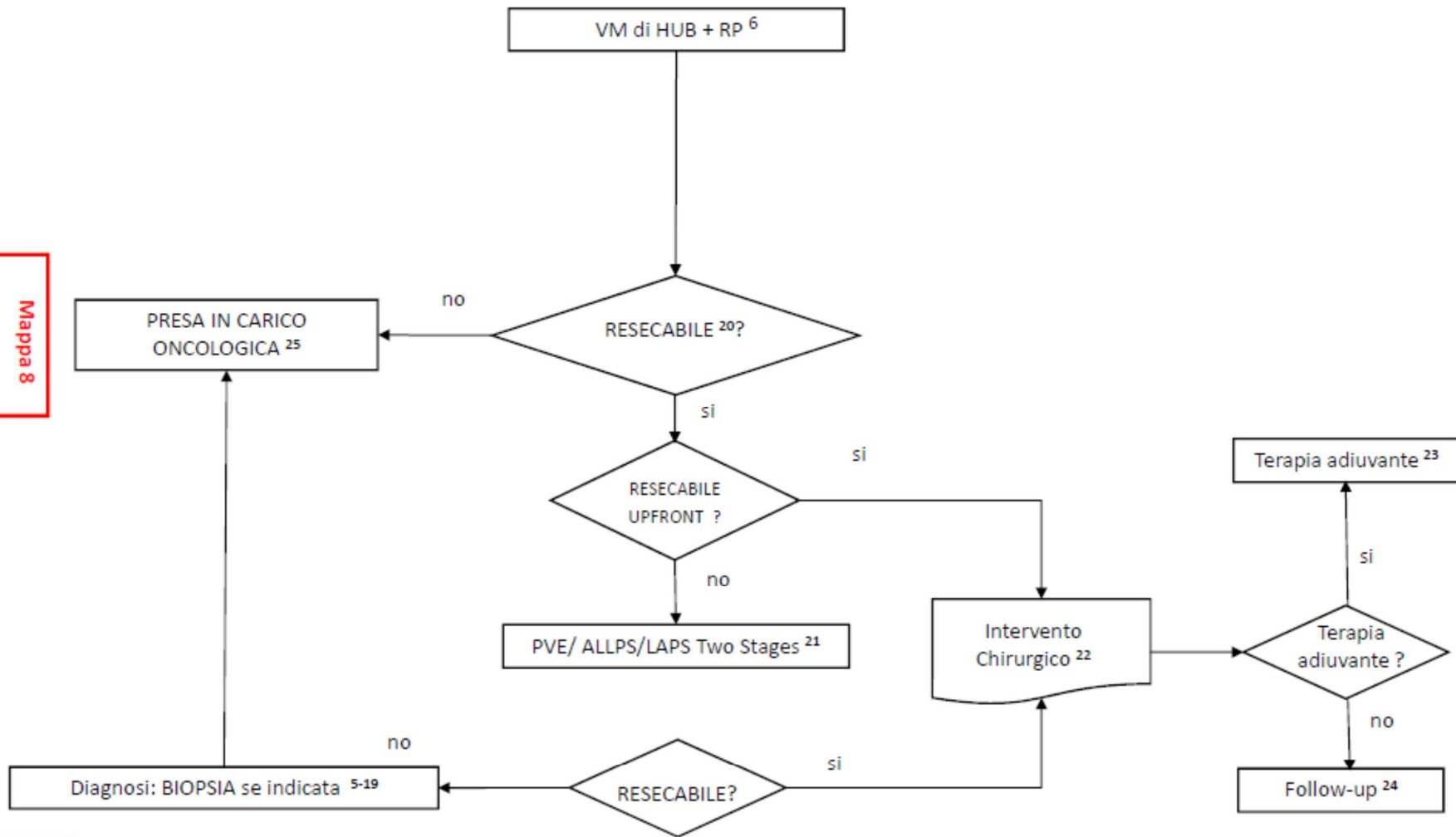
Mappa 3

Mapa 2

**Mapa degli episodi clinici di trattamento oncologico medico
HCC in stadio avanzato**

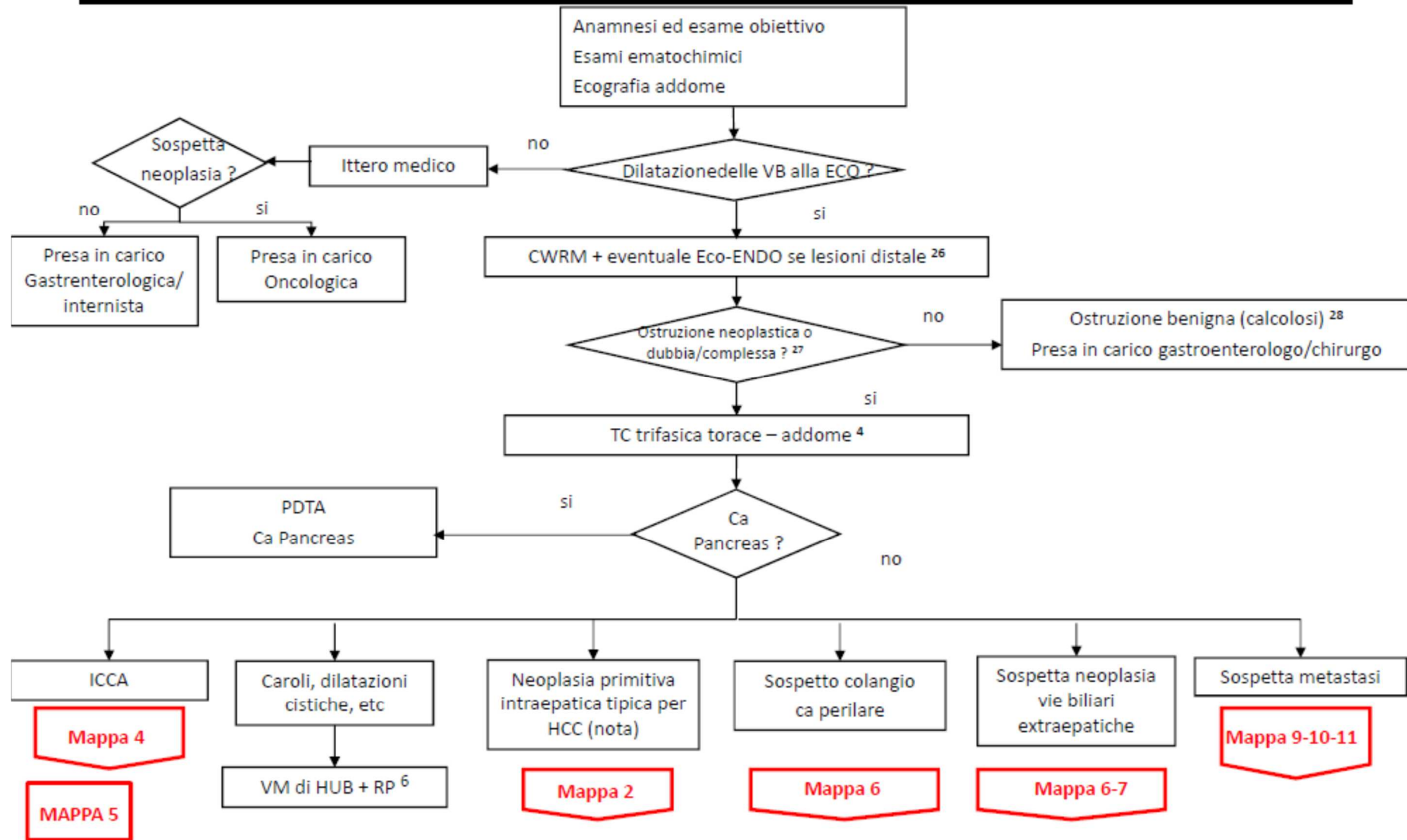


MAPPA 3



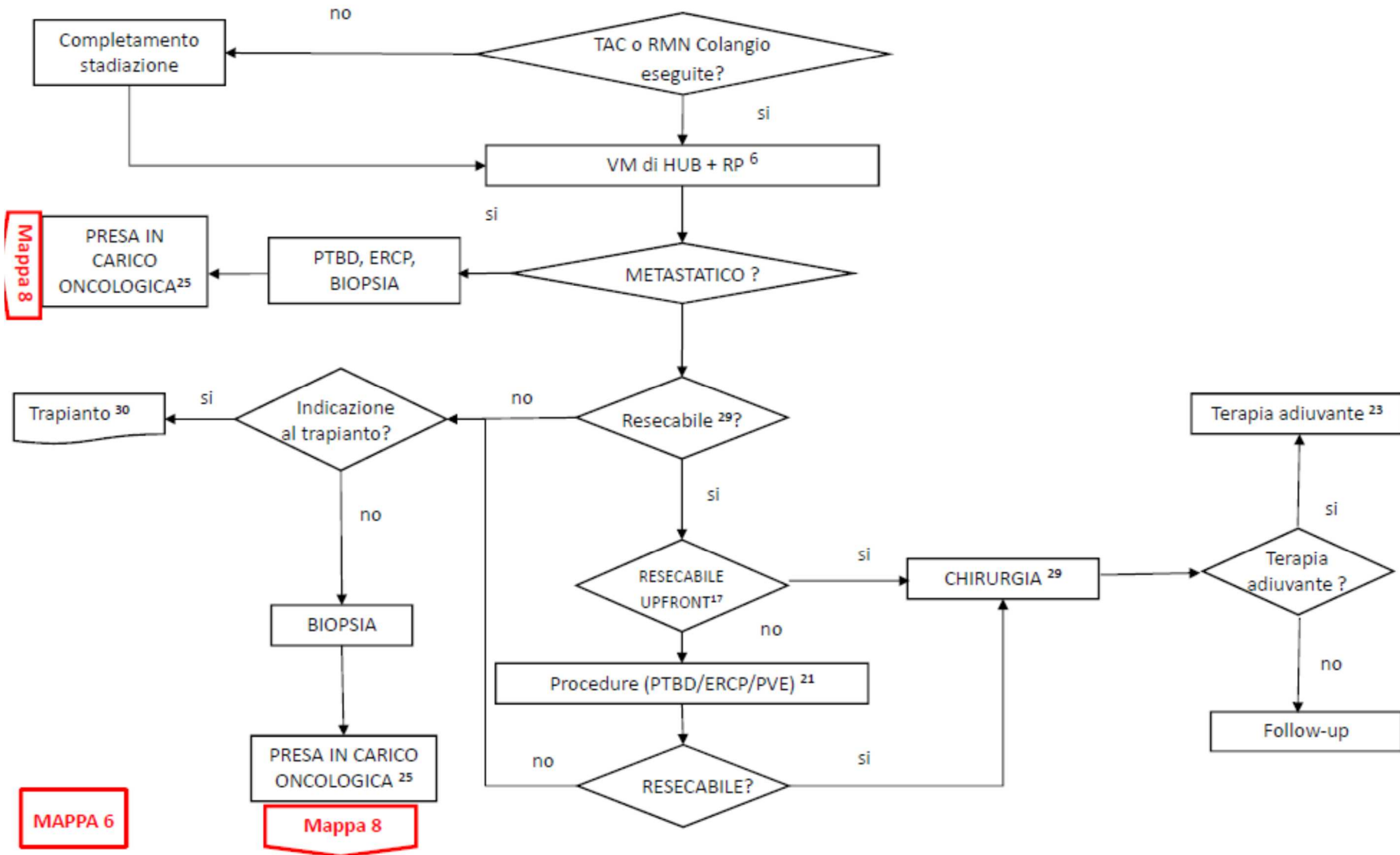
MMG

PS

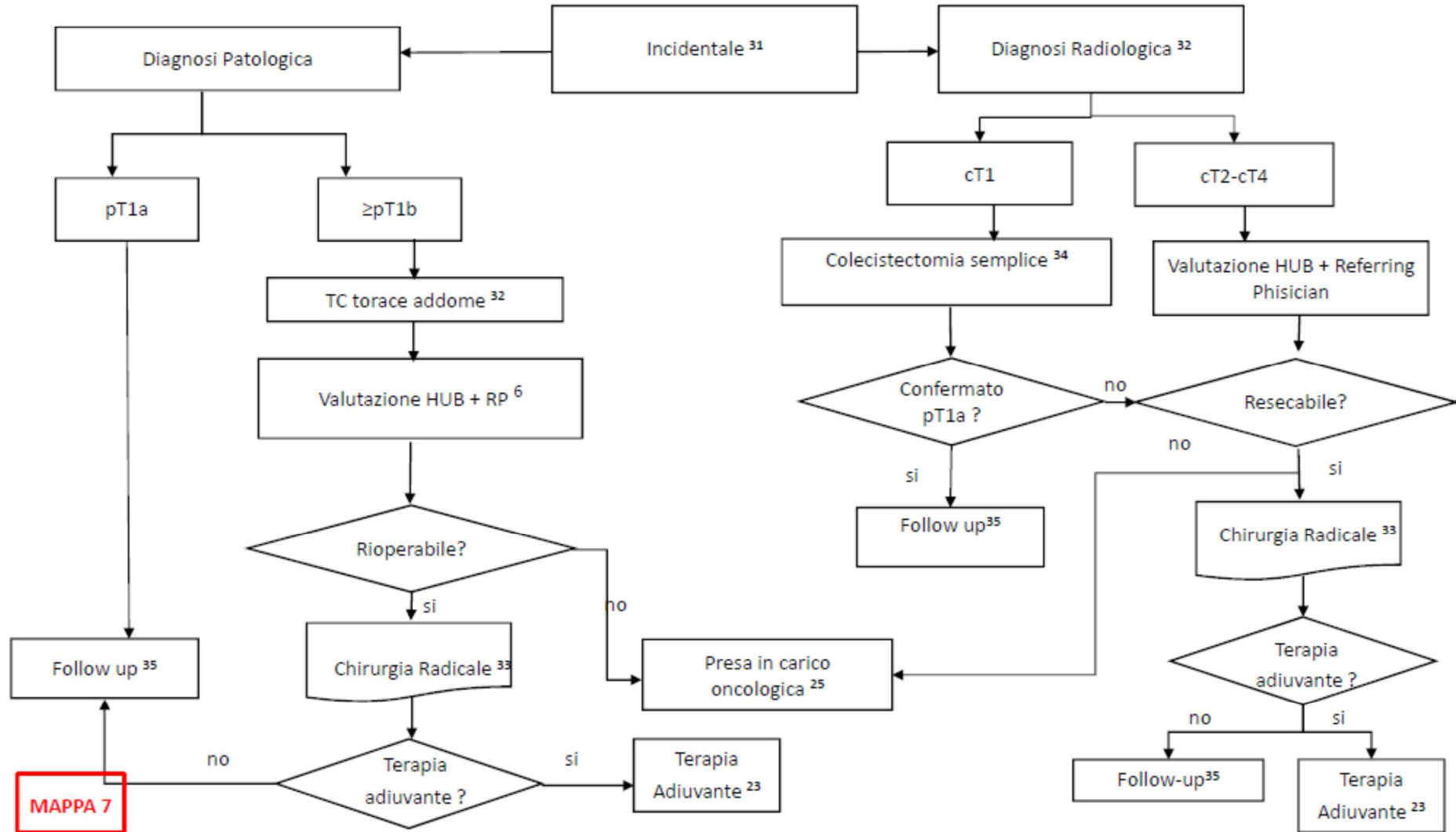
ITTERO/COLESTASI BIOCHIMICAGastroenterologo altro /
specialista SSN

Mapa 1

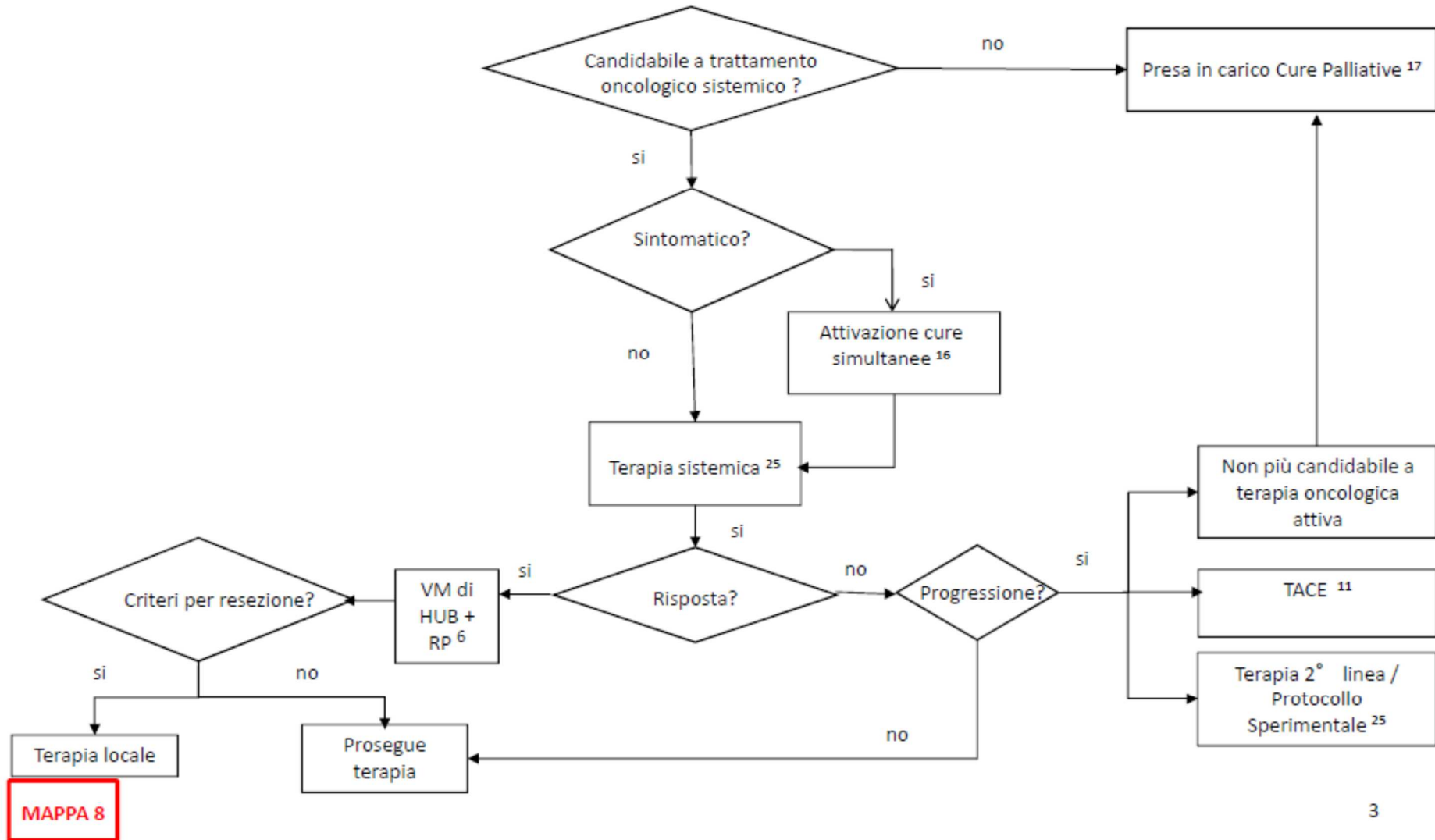
Sospetto Colangiocarcinoma perilare (extraepatico)



Sospetto carcinoma della colecisti

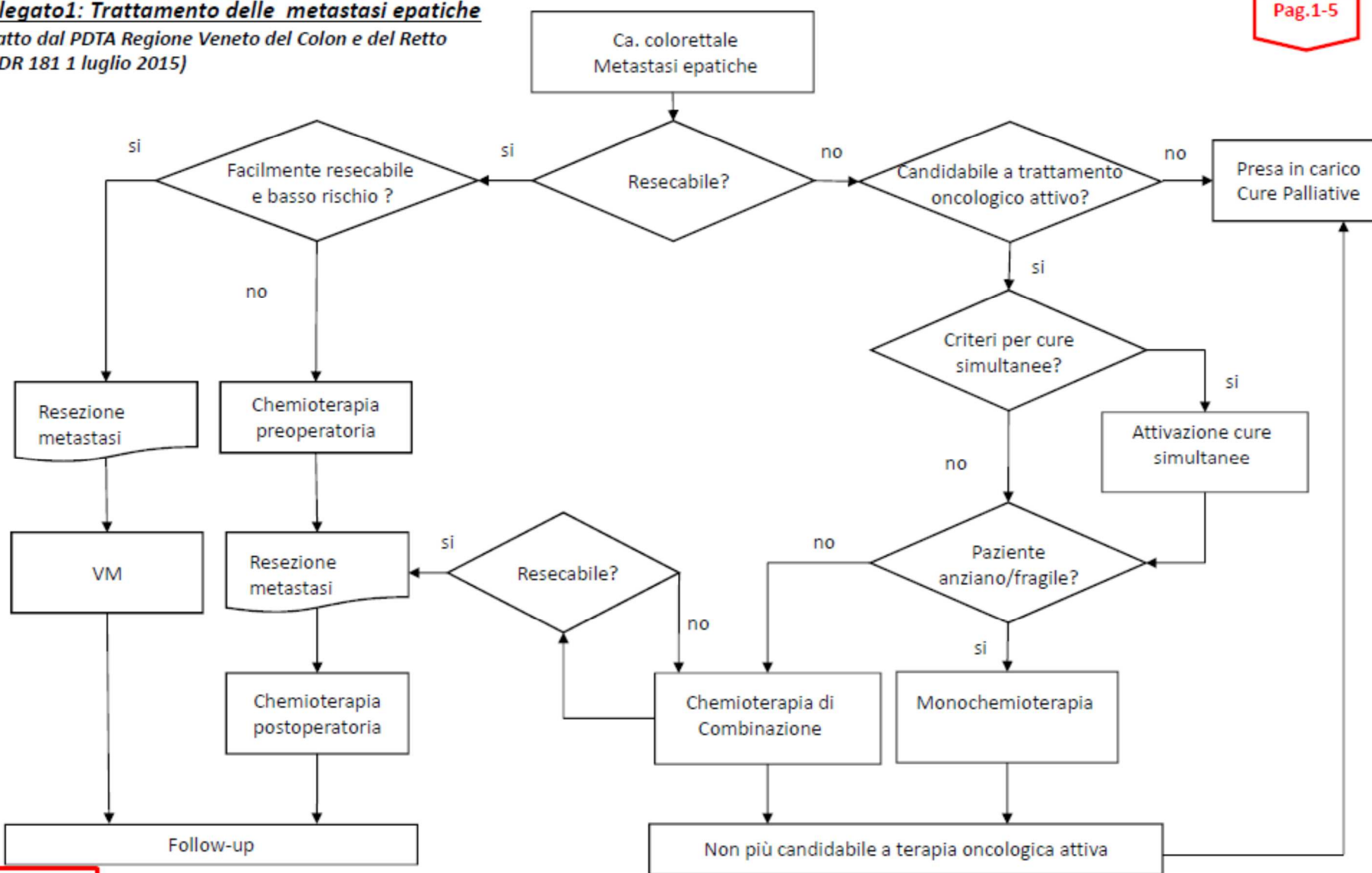


Mappa degli episodi clinici di trattamento oncologico medico tumore delle vie biliari in stadio avanzato

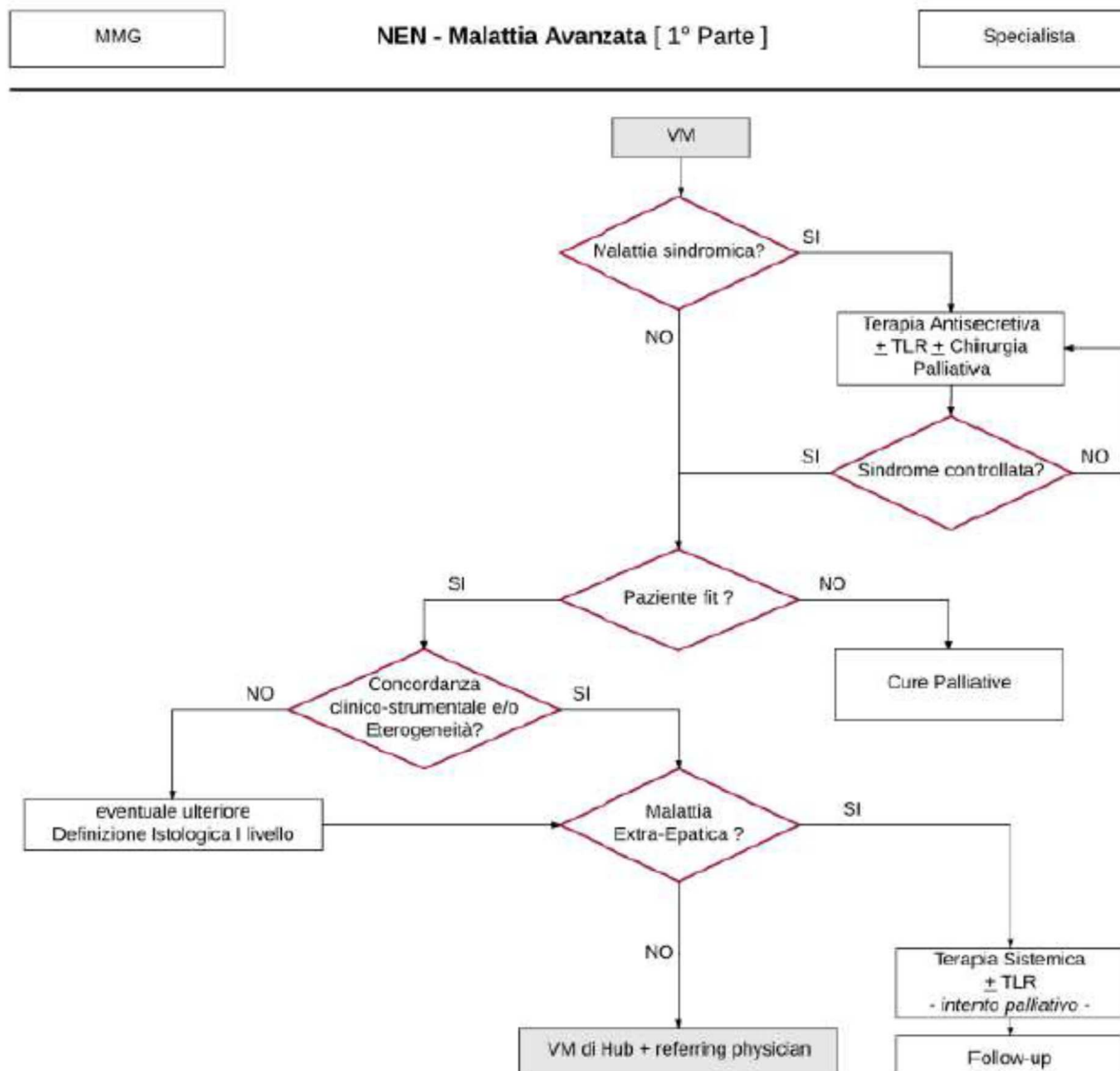


Allegato1: Trattamento delle metastasi epatiche
Tratto dal PDTA Regione Veneto del Colon e del Retto
(DDR 181 1 luglio 2015)

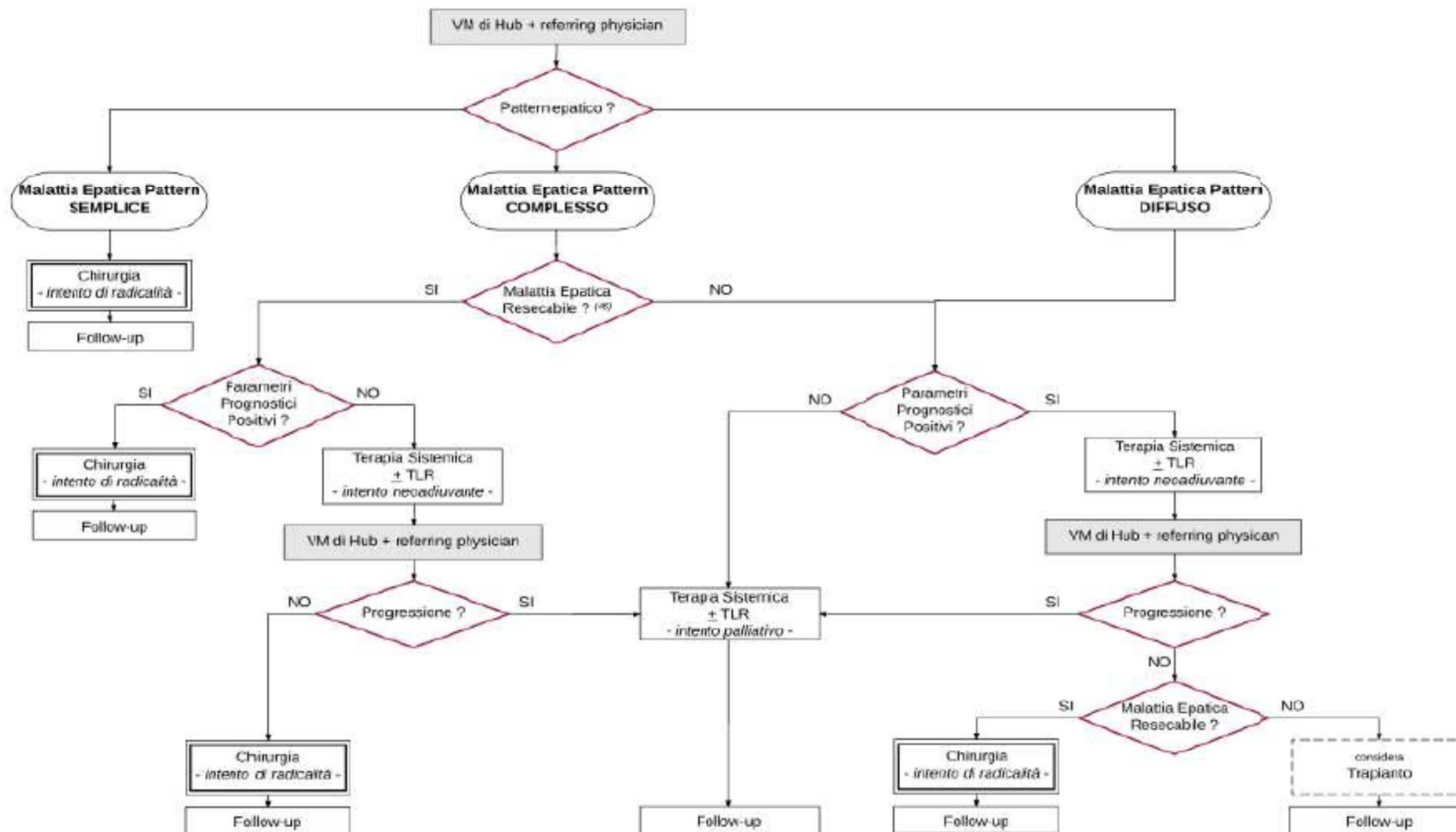
Pag.1-5



MAPPA 9



MAPPA 10



MAPPA 11

NOTE

NOTA 1. GESTIONE LESIONI BENIGNE DEL FEGATO

Adenoma epatocellulare: a seguito di una approfondita analisi molecolare, l'adenoma epatico è stato suddiviso in 4 sottoclassi (con mutazione della HNF1 α , con mutazione della β -catenina, infiammatorio o teleangectasico ed aspecifico). Particolare importanza riveste la ricerca della mutazione della β -catenina, la cui presenza è fattore di rischio elevato per la degenerazione dell'adenoma epatico in HCC. L'imaging quindi oltre a cercare di differenziare l'adenoma epatico da altre lesioni epatiche più benigne (es FNH), deve anche cercare di differenziare le varie sottoclassi, al fine di limitare il ricorso alla biopsia solo quando vi sia l'elevato sospetto di mutazione della β -catenina.

Ecografia: lesione singola o multipla (in caso di adenomatosi), con aspetto eterogeneo, da iper- ad ipoecogena in base alle dimensioni ed al contenuto lipidico. Quando la lesione è voluminosa, la presenza di emorragia o necrosi ne condiziona un aspetto disomogeneo. Alla CEUS, l'enhancement è omogeneo con persistenza del segnale in fase avanzata quando la lesione è piccola, quando è voluminosa ha un enhancement disomogeneo. In circa un terzo dei casi può osservarsi un rim periferico che corrisponde alla capsula fibrosa. TC: in fase precontrastografica l'adenoma epatocellulare appare prevalentemente ipodenso, con un grado variabile di ipervascolarizzazione in fase arteriosa dopo mdc ed aspetto isodenso in fase venosa e tardiva. L'enhancement è omogeneo nelle lesioni di piccole dimensioni e spesso disomogeneo al crescere delle dimensioni delle lesioni. La presenza di emorragia intralesione può presentarsi con aree di iperdensità in fase precontrastografica ed enhancement disomogeneo, assente nelle aree emorragiche. RM: in assenza di complicanze emorragiche o necrotiche le lesioni appaiono moderatamente iperintense in T2 ed ipo-intense in T1. La presenza di emorragia o necrosi influenza in maniera significativa il segnale RM, con aree di iperintensità T1 in caso di emorragia e netta iperintensità T2 in caso di necrosi. In caso di adenoma steatosico, le sequenze T1 pesate in/out of phase sono fondamentali, con apprezzabile un significativo decremento di segnale della lesione nella sequenza in opposizione di fase (out of phase). Dopo somministrazione di mdc paramagnetico l'enhancement è moderato in fase arteriosa, con aspetto iso - ipo-intenso in fase portale e tardiva.

Complessivamente non vi sono nette distinzioni basate sull'imaging per differenziare le diverse sottoclassi, sebbene alcune variazioni possano essere osservate: l'adenoma con mutazione della HNF1 α è a carico quasi esclusivo delle donne e si presenta diffusamente steatosico, apprezzabile nelle sequenze T1 pesate in/out of phase, l'adenoma con mutazione della β -catenina può colpire sia uomini che donne, generalmente non è steatosico, presenta enhancement arterioso con washout in fase venosa. L'adenoma infiammatorio generalmente presenta un segnale significativamente elevato in T2 per la marcata dilatazione sinusoidale, con un enhancement arterioso che persiste in fase venosa e tardiva. L'Adenoma aspecifico non presenta caratteristici aspetti imaging. Con l'impiego di mdc paramagnetici epatospecifici (Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA) tali lesioni appaiono generalmente ipo-intense in fase epato-biliare, elemento che costituisce un importante criterio diagnostico differenziale nei confronti della Iperplasia Focale Nodulare (FNH), che appare tipicamente iperintensa in fase epato-biliare. Tuttavia è da segnalare che la sottoclasse infiammatoria dell'adenoma epatico può captare mdc in fase epato-biliare, simulando quindi il comportamento della FNH.

Approccio terapeutico. Per l'adenoma epatocellulare ≥ 5 cm, è consigliato l'intervento chirurgico per il rischio di rottura e di malignità (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove). Nelle lesioni più piccole, la biopsia dovrebbe essere riservata ai casi in cui l'imaging esclude un adenoma steatosico, alla ricerca della mutazione della β -catenina, che rappresenta indicazione alla resezione chirurgica per l'elevato rischio di degenerazione. Se non di pertinenza

chirurgica, le lesioni sospette per adenoma epatocellulare richiedono follow-up mediante imaging (preferibilmente eco se la lesione è facilmente esplorabile all'eco), ad intervalli da 6 a 12 mesi. La durata del monitoraggio è basata sui modelli di crescita e stabilità della lesione nel tempo (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove). In caso di adenomatosi epatica (>10 lesioni), la metodica di scelta per il follow-up è la RM con mdc epato- specifico.

Emangioma

Caratteristiche morfologiche. Ecografia: lesione iperecogena, aspetto omogeneo a margini ben definiti. Ipocogeno per emorragia, fibrosi o calcificazioni. Operatore dipendente. Accuratezza 70-80%. TAC trifasica: pattern distintivo: opacizzazione centripeta dalla periferia come una o più aree di enhancement nodulari DD: metastasi, adenoma, iperplasia nodulare focale. Bassa specificità. RMN: Gold Standard: Sequenze T1 pesate: ipointenso Bassa specificità. Sequenze T2 pesate: fortemente iperintenso. Enhancement simile a quello descritto in TAC La biopsia epatica dovrebbe essere evitata se le caratteristiche radiologiche sono orientative per angioma (raccomandazione forte, bassa qualità delle prove).

Approccio terapeutico. Indipendentemente dalle dimensioni, nessun intervento è richiesto per gli emangiomi epatici asintomatici. 6 mesi di follow-up TC / RMN. 3 mesi follow-up se comportamento atipico I pazienti sintomatici con una qualità della vita compromessa possono essere sottoposte modalità terapeutiche chirurgiche o non chirurgiche da parte di un team di esperti (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove).

Iperplasia nodulare focale

Ecografia: solitamente debolmente ipo o isoecogena. Cicatrice centrale (20%), quando visualizzabile debolmente iperecogena. Spokewheelsign (20-25%) TAC trifasica: senza mdc: massa ipodensa. Cicatrice ipodensa (30%). Cicatrice calcifica (1%). Fase arteriosa: rapido enhancement omogeneo (95-100%). Fase portale: iso o tenuemente iperdensa. Massa omogenea 90% con contorno lobulato, no capsula. RMN: GoldStandard. Sensibilità 70% Specificità 98%. iso/ipointenso T1 (94-100%) e iso moderatamente iperintenso T2 (94-100%). Omogeneo a parte la cicatrice. Cicatrice centrale ipointensa T1, fortemente iperintensa T2 (78-84%). intenso enhancement in fase arteriosa senza washout. Noncapsulata. Aspettolobulato. assenza di epatopatia cronica o anamnesi di cancro. Accuratezza diagnostica 90-98%. Biopsia: solo se comportamento radiologico atipico. Incertezza diagnostica differenziale (HCC/ HCCfibrolamellare/metastasi/adenoma).

Una risonanza magnetica o TC sono indispensabili per confermare una diagnosi di FNH. Una biopsia epatica non è abitualmente indicata per confermare diagnosi (forte raccomandazione, bassa qualità delle prove). La FNH asintomatica non richiede l'intervento (raccomandazione forte, moderata qualità delle prove). Il Monitoraggio ecografico annuale per 2 - 3 anni è consigliabile nelle donne con diagnosi di FNH che desiderano continuare l'uso OCP. 5. Gli individui con una diagnosi confermata di FNH che non utilizzano OCP non richiedono l'imaging di follow-up (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove).

Iperplasia rigenerativa nodulare

La biopsia epatica è necessaria per confermare la diagnosi di NRH (raccomandazione forte, moderata qualità delle prove). La NRH asintomatica non richiede

l'intervento (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove). La gestione di NRH si basa sulla diagnosi e la gestione di eventuali processi patologici predisponenti (forte raccomandazione, bassa qualità delle prove).

Cistoadenoma biliare

Caratteristiche di imaging suggestive per BC o BCA, come ad esempio setti interni, sepimentazioni, calcificazioni, o pareti irregolari, dovrebbero orientare per escissione chirurgica (forte raccomandazione, bassa qualità delle prove). Nel sospetto di BC o BCA è consigliabile l'escissione chirurgica completa da parte di un team di esperti (forte raccomandazione, bassa qualità delle prove). Non è consigliata l'aspirazione del BCA quando la diagnosi è sospetta a causa della limitata sensibilità e il rischio di diffusione maligna (forte raccomandazione, bassa qualità delle prove).

NOTA 2. SORVEGLIANZA (tratto da Position paper multisocietario italiano 2016)

I pazienti a rischio di sviluppo di HCC (vedi tabella in allegato) devono essere sottoposti a sorveglianza per la diagnosi precoce HCC. Vengono considerate accettabili le raccomandazioni EASL-EORTC sulle popolazioni da sorvegliare:

- pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (a ponte) che abbiano eradicato l'infezione HCV e quelli con epatite cronica HBV che hanno ottenuto la negativizzazione della viremia a seguito del trattamento antivirale;
- pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato.

I pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato devono essere sottoposti a sorveglianza. La sorveglianza dovrebbe essere eseguita con ecografia epatica semestrale.

Non vi sono evidenze dirette e sufficientemente solide che suggeriscano di ridurre (a 3 mesi) l'intervallo nei soggetti a più alto rischio, o di estenderlo (a 1 anno) nei soggetti a rischio più basso.

L'identificazione ecografica di lesioni focali nel fegato cirrotico è piuttosto difficile ed è quindi raccomandabile che l'indagine sia eseguita da personale esperto nel campo specifico.

Ogni nodulo riscontrato in corso di sorveglianza e non presente alla precedente ecografia, va considerato come un reperto anormale che impone una pronta attivazione della prevista "politica di richiamo". Si raccomanda che i referti ecografici eseguiti per la sorveglianza riportino il grado di esplorabilità del fegato.

In caso di condizioni anatomiche che implicino un'insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato, è opportuno acquisire parere presso un centro di riferimento per le malattie oncologiche primitive epatiche per decidere come proseguire la sorveglianza, eventualmente con altre tecniche di imaging (TC o RM con contrasto).

Si ritiene che non vi siano elementi probativi sufficienti per considerare adeguati, come test di sorveglianza, gli oncomarker oggi disponibili nella pratica clinica.

NOTA 3. DIAGNOSI (tratto da Position paper multisocietario italiano 2016)

E' possibile porre diagnosi non invasiva di HCC in caso di presenza di un aspetto contrastografico tipico nelle fasi vascolari, caratterizzato da ipervascolarizzazione in fase arteriosa seguito da wash-out in fase venosa a TC, RM o CEUS (Allegato 2). Tali aspetti contrastografici riflettono infatti le evoluzioni angiogenetiche della trasformazione maligna dell'HCC.

La diagnosi può venire formulata in qualsiasi lesione focale nei pazienti a rischio, come riportato nella sezione sulla Sorveglianza, a prescindere dalla dimensioni del nodulo, anche se si raccomanda l'inizio di una strategia di richiamo solo per noduli di almeno 10 mm, come descritto nella sezione sulla Strategia di Richiamo.

Rispetto alle possibilità di cui sopra vanno tenute tuttavia formulate le seguenti specifiche: quando l'aspetto contrastografico tipico è rilevato da TC o RM, la diagnosi di HCC viene considerata definitivamente raggiunta. Quando invece la tecnica d'indagine è la CEUS, che permette lo studio contrastografico in tempo reale, l'aspetto di ipervascolarizzazione seguito da wash-out va considerato comunque diagnostico di malignità, ma può essere specificamente posta diagnosi di HCC solo quando il wash-out non sia precoce (cioè non compaia prima di 60 secondi dall'iniezione) e non sia marcato (cioè la lesione non diventi completamente ecopriva). In presenza di tali caratteristiche, da considerarsi tipiche per malignità, ma non unicamente per HCC, va infatti presa in considerazione l'ipotesi di una lesione maligna con altra componente cellulare (più comunemente colangiocellulare), la cui diagnosi richiede una conferma istologica.

L'uso di mezzi di contrasto ad escrezione epatobiliare in RM non aggiunge ulteriori elementi di caratterizzazione che permettano una diagnosi definitiva di HCC che prescinda dalla presenza di criteri vascolari standard. Tuttavia il loro utilizzo, seppure non indispensabile, è ritenuto utile in quanto può fornire un contributo nel rafforzare la formulazione di diagnosi di HCC e aiuta ad evidenziare meglio ulteriori noduli inferiori al centimetro, seppure con caratteristiche tipiche per HCC, il cui riconoscimento potesse essere sfuggito nelle sole sequenze vascolari. Infatti in fase epatobiliare la differenza di intensità di segnale dell'HCC rispetto al parenchima può diventare molto più evidente di quanto osservabile in fase arteriosa e venosa. Inoltre nei noduli con enhancement "non - tipico" l'assenza di segnale nella fase epatobiliare può enfatizzare il sospetto di trasformazione neoplastica in corso e quindi suggerire una più stretta sorveglianza dell'andamento della lesione.

La refertazione delle lesioni focali sottoposte a tecniche di imaging dovrebbe sempre riportare alcuni elementi fondamentali quali il numero di noduli identificati (almeno i 5 più significativi se numerosi), le loro dimensioni e sedi, le caratteristiche contrastografiche descritte separatamente nelle diverse fasi d'indagine e una conclusione diagnostica sulla natura di ciascuno dei noduli significativi se differenti tra loro.

La presenza di artefatti va segnalata e le immagini chiave salvate ed allegate alla documentazione.

L'importanza di una corretta refertazione è talmente forte da suggerire l'uso di una checklist standard (Allegato 1) per le informazioni fondamentali, il cui uso viene raccomandato dalle società sottoscrittrici il presente documento.

Stanti le buone capacità di tutte le tecniche (TC, RM, CEUS) nel porre diagnosi di HCC vanno comunque fatte alcune considerazioni nella scelta dell'ordine con cui procedere alla loro prescrizione, in larga misura riportate nella sezione Strategia di Richiamo e nella sezione di Stadiazione, che tenga conto delle caratteristiche del paziente, della rapidità di accesso alle metodiche e della opportunità di procedere non solo alla caratterizzazione della lesione focale riscontrata ma anche alla stadiazione di malattia.

I requisiti tecnologici minimi ed i criteri di correttezza per l'esecuzione di TC ed RM sono riportati nella scheda allegata.

Qualora una lesione non mostri le caratteristiche di una lesione tipicamente benigna (es. angioma dimostrato da RM, oppure cisti semplice o area di risparmio da steatosi tipica) e neppure quelle diagnostiche di HCC alle diverse tecniche di imaging la sua caratterizzazione richiede una valutazione istologica con biopsia (il semplice prelievo citologico è insoddisfacente in questo contesto). Nel caso di lesioni multiple può essere utile premettere alla biopsia l'esecuzione di una PET per identificare la lesione metabolicamente più attiva. In caso di impossibilità all'esecuzione di una biopsia andrà previsto uno stretto monitoraggio (ogni 3 mesi) con tecniche di imaging con contrasto per almeno due anni.

Stadiazione HCC: tecniche di immagine

Nei pazienti che all'indagine ecografica con primo riscontro di focalità presentino un tumore di grosse dimensioni e/o con invasione vascolare/biliare oppure abbiano valori di Alfafetoproteina marcatamente aumentati (ad esempio oltre 400 ng/ml) la probabilità di localizzazioni extraepatiche è già elevata pertanto la stadiazione addominale, polmonare ed ossea sarà più semplice ed accurata con una unica indagine TC.

La RM addominale è invece preferibile alla TC quando è necessario ottenere con la massima precisione possibile la stadiazione intraepatica di un tumore aggreabile con le terapie potenzialmente curative (chirurgiche o ablativo) e che abbia un basso rischio di diffusione extraepatica ovvero quando una maggior sensibilità anche su piccoli noduli di HCC possa mutare l'atteggiamento terapeutico.

La CEUS non ha un ruolo specifico nella stadiazione di malattia se non nella caratterizzazione di trombosi portale per differenziarne la natura neoplastica da quella non neoplastica. A tale fine la CEUS è la metodica più accurata per le localizzazioni di trombosi intraepatiche in fegato adeguatamente esplorabile.

Sistemi prognostici

Prima di qualsiasi trattamento ed indipendentemente da esso, la prognosi del paziente con HCC su cirrosi epatica dovrebbe essere valutata con un sistema che tenga conto sia della estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica

Inoltre va considerato lo stato generale del paziente (tra cui performance status, comorbidità, etc.) ed il rischio di emorragia digestiva valutato mediante una esofago-gastro-duodenoscopia. Sulla base di tali dati il paziente andrà collocato in una classe prognostica. Ai fini di valutare la prognosi del paziente i sistemi CLIP e BCLC (vedi allegato: Sistemi di Stadiazione sono quelli in grado di fornire le migliori performance associate ad una semplicità d'uso.

Il sistema BCLC fornisce anche una stretta indicazione terapeutica correlata ad ogni stadio, la cui adozione e stretta applicabilità nella pratica clinica sono tuttavia controverse.

Algoritmo 1: GESTIONE DEL NODULO SU CIRROSI (Modificato da "Position Paper Multisocietario Italiano sull'HCC - 2016)

		Child-Pugh A, No CSPH, PS 0-1		Child Pugh A, CSPH, PS 0-1 and Child-Pugh B7, PS 0-1		Child-Pugh B 8-9, PS 0-1		Child-Pugh C or PS ≥2			
		1stChoice	2ndChoioce	1stChoice	2ndChoioce	1stChoice	2ndChoioce	1stChoice	2ndChoioce		
Solitary HCC <i>No MacroVascular Invasion, NO, MO</i>	≤20 mm	RFA ¹ MWA ¹	Resection PEI	RFA ¹ MWA ¹	Resection PEI	OLT	PEI RFA ¹ MWA ¹	OLT	BSC		
	21-30 mm	Resection	OLT RFA/MWA ¹ PEI TACE	OLT Resection ⁴	RFA/MWA ¹ PEI TACE		RFA/ MWA ¹ PEI				
	31-50 mm		OLT RFA/MWA ¹ +TACE TACE		RFA/MWA ¹ +TACE TACE						
	>50 mm		OLT DS/EC TACE TARE	Resection ⁴ OLT DS/EC	TACE TARE		OLT DS/EC			BSC	OLT DS/EC
Multiple HCC <i>No MacroVascular Invasion, NO, MO</i>	2-3 HCC ≤30 mm	RFA/MWA ¹ Resection ² OLT	TACE PEI	OLT	RFA/MWA ¹ TACE PEI	OLT	BSC	OLT	BSC		
	2-3 HCC >30 mm	OLT DS/EC Resection ²	TACE Sorafenib	OLT DS/EC	TACE Sorafenib ⁴					OLT DS/EC	OLT DS/EC
	>3 HCC	OLT DS/EC	Resection TACE TARE Sorafenib	TACE TARE Sorafenib ⁴							
MacroVascular Invasion <i>NO, MO</i>	Intrahepatic	Sorafenib Resection ³ TARE	TACE ³	Sorafenib ⁴ Resection ^{3,4} TARE	TACE ³	BSC	BSC				
	Portal trunk IVC	Sorafenib TARE	Trials	Sorafenib	Trials						
N+/M+		Sorafenib	Trials	Sorafenib	Trials	BSC	BSC				

¹ ablation can be performed by percutaneous, laparoscopic or open approach, according to the lesion location and liver function; ² ablation can be associated with resection; ³ if type I/II vascular invasion, according to Shi et al. Ann Surg Oncol 2010; ⁴ only Child-Pugh A

CSPH: clinically significant portal hypertension; RFA: radiofrequency ablation; MWA: microwave ablation; OLT: orthotopic liver transplantation; DS/EC: downstaging/extended criteria; TARE: trans-arterial radioembolization; TACE: trans-arterial chemoembolization; PEI: percutaneous ethanol injection; BSC: best supportive care

NOTA 4. CEUS // TC CON MDC // RM + Visita Specialistica (Allegato 2)

Il paziente con LOS epatica viene usualmente riferito dal Medico di medicina Generale o dal Radiologo ecografista ad imaging di II livello più eventuale visita specialistica. Si tratta di visite specialistiche di professionisti afferenti alle seguenti discipline: Gastroenterologia, Medicina Interna, Malattie infettive, Oncologia che spesso seguono i pazienti nel contesto di programmi di screening o nel contesto di follow up di precedenti trattamenti. La visita specialistica andrebbe effettuata per tutte le LOS ad eccezione dell'angioma epatico asintomatico, soprattutto se di dimensioni inferiori a 5 cm. Compito di questi Specialisti è l'inquadramento generale, lo studio morfologico, lo staging ed eventualmente la realizzazione della diagnosi biotopica.

L'imaging di II livello può essere effettuato con CEUS, TC con mdc o RM con mdc, con le seguenti indicazioni, restando inteso che la scelta della metodica è anche condizionata dalla disponibilità delle apparecchiature e dalla esperienza dei Medici Radiologi coinvolti nel processo diagnostico delle LOS:

CEUS: soprattutto nel sospetto di angioma epatico in fegato steatosico, e quando vi sia una sola lesione da caratterizzare. Per le sue specifiche modalità di enhancement, la CEUS permette una visione in tempo reale del contrasto che opacizza la lesione, ma con un campo di vista limitato, quindi non consente di esplorare contemporaneamente tutto il fegato, ciò che controindica l'uso della CEUS in caso di multifocalità.

TC: multidetettore con studio trifasico (senza mdc, arteriosa e portale, a volte completata da uno studio tardivo in caso di lesioni ad enhancement ritardato: angioma fibroso, colangiocarcinoma). La TC è indicata soprattutto nei pazienti anziani, poco collaboranti o con contro-indicazioni alla indagine RM.

RM: apparecchiatura almeno da 1,5 T con sequenze T2, T1 in/out of phase ed imaging dinamico dopo somministrazione di mdc paramagnetico. L'uso di mdc epato-specifici è raccomandato, stante le importanti informazioni diagnostiche fornite da tali mdc in caso di LOS. La DWI non è ritenuta indispensabile. La RM rappresenta il gold standard nella diagnostica delle LOS e dovrebbe essere la metodica di scelta qualora la CEUS non sia indicata o non disponibile, soprattutto nelle donne in età fertile, stante la mancanza di radiazioni ionizzanti.

NOTA 5. BIOPSIA EPATICA

Invio del campione bioptico e richiesta di esame istologico

La biopsia deve essere inviata al laboratorio di Anatomia Patologica (AP) immersa in soluzione al 10% di formalina tamponata e accompagnata da richiesta di esame istologico (digitale o cartacea). La richiesta deve includere: i) dati anagrafici; ii) informazioni cliniche adeguate (fegato sano, epatite cronica/cirrosi, patologie extra-epatiche non neoplastiche associate [es: rettocolite ulcerosa], neoplasie primitive e/o localizzazioni neoplastiche extra-epatiche, marcatori tumorali sierici, sierologia virale, farmaci, contraccettivi, disordini dismetabolici, imaging); iii) v) procedura (agobiopsia, wedge); vi) tipo di ago (a suzione [tipo Menghini], tranciante [tru-cut], da aspirazione (FNAB/FNAC)) e gauge dell'ago; vii) tipo di materiale (biopsia intra-lesionale, biopsia extra-lesionale); viii) sede anatomica del campionamento (lobo destro, lobo sinistro, segmento); ix) dimensioni del nodulo.

Esame macroscopico del campione bioptico

Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

Modalità di invio del campione (a fresco, fissato), Numero dei campioni bioptici, Lunghezza (agobiopsia) o dimensioni (wedge) del campione bioptico.

Diagnosi istologica deve riferire:

- i) le caratteristiche morfologiche della neoplasia,
- ii) lo status del fegato extra-lesionale (ove campionato),
- iii) adeguatezza del campione/campionamento ago-bioptico.

Caratteristiche morfologiche della neoplasia

- Istotipo: a) Epatocarcinoma,
- b) Colangiocarcinoma (intra-extraepatico),
- c) Metastasi,
- Grado di differenziazione delle neoplasie epatiche primitive,
- Pattern di crescita (trabecolare, pseudoacinare, solido, ghiandolare, cordonale),
- Invasione vascolare (per le neoplasie epatiche primitive).

Status del fegato extra-lesionale

Il campionamento extra-lesionale è fondamentale nel sospetto di epatocarcinoma in fegato cirrotico per comparazione con la lesione neoplastica. La biopsia su parenchima consente, inoltre, di ottenere informazioni sullo stato generale del fegato (epatite, cirrosi, siderosi, steatosi, displasia, fegato sano).

Adeguatezza del campione/campionamento agobioptico

L'adeguatezza del prelievo agobioptico non è necessariamente legata alle dimensioni del campione ma alla scelta del tipo di ago (che dipende, a sua volta, dal tipo di lesione che si sospetta). Per esempio, una agobiopsia lunga 0,5 cm può non essere sufficiente per documentare un nodulo macro-rigenerativo in cirrosi ma può bastare per diagnosticare un carcinoma.

L'adeguatezza del campionamento agobioptico di lesioni focali epatiche richiede la disponibilità di campionamento extra-lesionale:

- lesioni insorte in fegato cirrotico. Il confronto tra il parenchima e la lesione è fondamentale per la diagnosi differenziale tra l'epatocarcinoma ben

differenziato e le lesioni nodulari benigne (noduli macro-rigenerativi) o pre-neoplastiche (foci displastici, noduli displastici di basso/alto grado).

- lesioni insorte in fegato non cirrotico.

Il confronto tra il parenchima e la lesione è fondamentale per la diagnosi differenziale tra l'adenoma epatocellulare e i noduli rigenerativi/displastici (che sono esclusi nel fegato non cirrotico).

Fegato cirrotico

Disponendo di adeguato campione/campionamento agobiottico, la diagnosi differenziale si pone tra:

1) Nodulo macro-rigenerativo versus Nodulo displastico di basso grado

Poiché i criteri morfologici per la loro distinzione si sono dimostrati poco riproducibili, tali lesioni sono, attualmente, categorizzate come appartenenti ad un'unica entità. Nel nodulo displastico di basso grado, la architettura è conservata e gli epatociti mostrano un lieve aumento del rapporto nucleo-citoplasma. Ci possono essere spazi portalari e, rispetto al parenchima adiacente, focolai di displasia a grandi cellule, foci epatocitari di tipo clonale (cellule chiare, accumulo di steatosi o ferro, foci iron-free), isolate arterie "non accompagnate" o corpi di Mallory.

2) Nodulo displastico di alto grado (HGDN) versus Epatocarcinoma ben differenziato (WD-HCC) Essendo biologicamente molto simili, la diagnosi differenziale tra queste due entità è molto complessa.

Nel nodulo displastico di alto grado, le atipie citologiche e architettoniche sono evidenti ma non sufficienti per una diagnosi conclusiva di lesione maligna.

Citologia: gli epatociti sono più piccoli (aumentato rapporto nucleo/citoplasma), i nuclei sono ipercromici e irregolari e il citoplasma è basofilo.

Architettura: rispetto al parenchima circostante, la densità cellulare è aumentata, le filiere epatocitarie sono ispessite (bi-trifilari) e irregolari, con isolate strutture pseudo-ghiandolari; possono esserci isolate arterie "non accompagnate", spazi portalari, foci epatocitari di tipo clonale (cellule chiare, iron-free).

"Most pathologist will consider a well differentiated HCC in the differential diagnosis". (REDIMI 2011).

Nel WD-HCC (rispetto al HGDN), la densità cellulare è maggiore, lo spessore delle filiere epatocitarie può superare le tre cellule, le pseudo-ghiandole, la steatosi e le arterie "non accompagnate" sono più frequenti; possono esserci isolati spazi portalari; la atipia nucleare è maggiore. "Most pathologist will consider a high grade dysplastic nodule in the differential diagnosis" (REDIMI 2011).

La diagnosi differenziale tra HGDN e WD-HCC si basa su:

- neoangiogenesi: frequenti arterie "non accompagnate" (immunoreazione per Actina muscolo liscio) e diffusa capillarizzazione sinusoidale (immunoreazione per CD34) sono a favore di HCC,

- trama reticolare (reazione istochimica con impregnazione argentea): nel nodulo displastico di alto grado, il frameworkreticolinico è sempre

preservato; nell'HCC può essere integro, rarefatto o assente,

- invasione stromale: è considerata la lesione istologica cardinale per differenziare HGDN da WD-HCC.

Per evidenziare gli epatociti infiltranti il connettivo settale o degli spazi portali residui intralesionali, si possono utilizzare ausili istochimici (Tricromica di Masson). Per distinguere tra pseudo-invasione e vera invasione, si utilizza la immunocolorazione per i dotti biliari (CK7/CK19): essa evidenzierà la reazione dutturale attorno ai noduli non neoplastici adiacenti mentre risulterà negativa attorno al nodulo di HCC.

Panel immunoistochimico di marcatori molecolari (Glypican3 [GP3], Glutaminasi [GS] e Heat shock protein 70 [HSP70]): l'espressione o l'overpressione (rispetto al parenchima adiacente) di almeno 2 su 3 marcatori è considerato diagnostico di HCC (specificità 100%).

3) Epatocarcinoma (G3) versus Colangiocarcinoma (G3)

La determinazione dell'istotipo può richiedere l'ausilio di un panel di marcatori immunoistochimici:

- HepPar-1, GP3, Arginasi, Alfetoproteina, CD10: positivi in HCC, negativi nel CC,
- CK7, CK19: positivi nel CC, negativi in HCC.

Fegato non cirrotico

Disponendo di adeguato campione/campionamento agobiottico, la diagnosi differenziale si pone tra:

- 1) Epatocarcinoma (G3) versus Colangiocarcinoma (G3),
- 2) Epatocarcinoma versus adenocarcinomi metastatici,
- 3) Epatocarcinoma versus Carcinomi/Tumori Neuroendocrini (NET/NEC),
- 4) Colangiocarcinoma (CC) versus adenocarcinomi metastatici.

La determinazione dell'istotipo e/o della primitività epatica/extra-epatica delle neoplasie richiede l'ausilio di marcatori immunoistochimici. Per la diagnosi differenziale tra HCC versus CC e adenocarcinomi metastatici, il panel minimo consigliato è:

- HepPar1, GP3, Arginasi: positivi in HCC,

Per la diagnosi differenziale tra CC e adenocarcinomi metastatici, il panel minimo consigliato è:

- fenotipo CK7/CK20, - marcatori sito specifici: CDX2 (colon, piccolo intestino, ampolla di Vater), TTF1 (polmone, tiroide), PSA (prostata), Estrogeni e Progesterone (mammella, utero).

Per la diagnosi differenziale tra CC e NET/NEC, il panel minimo consigliato è:

- HepPar1, GP3, Arginasi: positivi in HCC,
- Cromogranina, Sinaptofisina, CD56: positivi nei NET/NEC,

- CDX2, TTF1 e Calcitonina: possono essere utili per identificare la sede di origine della neoplasia metastatica.

Dopo la diagnosi di NET/NEC, la determinazione dell'indice di proliferazione nucleare (Ki-67) è richiesta come indice prognostico.

5) Epatocarcinoma ben differenziato versus Adenoma epatocellulare,

Differenziare tra WD-HCC e adenoma epatocellulare (in particolare su materiale agobiottico) è spesso molto difficile. Alla morfologia, si affiancano indagini istochimiche e marcatori immunoistochimici che possono aiutare nella diagnosi differenziale:

GP3, HSP70: positivi in HCC, negativi nell'adenoma epatocellulare, Reticolo: se ridotto o assente, è indicativo di HCC,

Alcuni determinanti biologico molecolari potrebbero diventare rilevanti nella stratificazione prognostica e terapeutica dell'HCC. In particolare, è fortemente raccomandata la determinazione di MET anche attraverso la collaborazione con i centri Hub per le note implicazioni terapeutiche in studio.

NOTA 6. VM di HUB

Caratteristiche della valutazione di HUB (Centri di riferimento di III livello)

La Regione Veneto ha identificato le strutture che per caratteristiche di numerosità di casi trattati e qualità erogata sono state investite del ruolo di "CENTRI REGIONALI SPECIALIZZATI DELLE STRUTTURE OSPEDALIERE PUBBLICHE QUALIFICATI HUB DALLA DGR N. 2122 DEL 19/11/2013. INTEGRAZIONE DEL DGR N 2707 DEL 29/12/2014".

Relativamente alla Chirurgia Oncologica Epatobiliare (in ordine alfabetico)

- Padova - Chirurgia Epatobiliare e centro Trapianti di Fegato:

Centro per la Chirurgia Oncologica Epatobiliare e il Trapianto di Fegato (rif. DGR N. 285 del 10/3/2015),

- Treviso - IV Chirurgia (Cà Foncello): Centro per la chirurgia Oncologica del Fegato e del Pancreas delibera N. 2122 del 19/11/2013,

- Verona - Chirurgia Generale A Centro per la Chirurgia Oncologica Epatobiliare, DGR n. 2707 del 29 dicembre 2014.

I Centri Hub si caratterizzano non soltanto per numerosità, attrazione regionale ed extraregionale e risultati ma anche per casistica complessa (case-mix) e soprattutto per disponibilità di multidisciplinarietà integrate di alta specialità. Segnatamente, gli Hub sono caratterizzati da gruppi multidisciplinari ad alto expertise specifico per corrispondenti alte numerosità gestionali nell'area dell'Anatomia Patologica, della Radiologia diagnostica e interventistica, della Epatologia, della Oncologia, dell'Endoscopia digestiva, delle Malattie Infettive, della Microbiologia della Farmacologia etc. Gli Hub dispongono inoltre di tecnologie dedicate.

Caratteristiche generali dei Centri di II livello

Si possono considerare centri di riferimento quelli (vedi allegato per definizione e composizione del gruppo di lavoro multispecialistico). I centri di II livello rappresentano realtà ospedaliere integrate del territorio in grado di offrire in sede pressochè tutte le tecniche diagnostiche e le terapie di bassa complessità, con un consolidato gruppo di lavoro multispecialistico. I centri di II livello sono caratterizzati in particolare dalla presenza di una Radiologia con adeguata numerosità diagnostiche nel campo specifico della patologia oncologica epatobiliare e numerosità annue adeguate di emboloterapie epatiche e/o di procedure ablativo di focalità del fegato e una Gastroenterologia con professionisti con comprovate competenze epatologiche. Saranno opportuni percorsi di certificazione di qualità, preferibilmente internazionale, sia delle strutture che dei professionisti

Interazione tra Referring Physician e centro Hub

Il Professionista che ha originariamente in carico il paziente – Referring Physician” - (I o II livello) prenderà contatto con I Colleghi del Centro di riferimento di III livello (Hub) precocemente nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente per ottimizzare fin da subito le scelte procedurali e gli outcomes. I Professionisti dell’Hub mettono in condivisione il proprio expertise in un contesto multidisciplinare superspecializzato decidendo, insieme al referring Physician, quale debba essere il percorso ottimale per ogni determinato paziente. Questa interazione precoce, finalizzata all’ottimizzazione delle scelte, dei risultati e del costo-beneficio delle procedure da intraprendere, ha come scopo secondario l’omogeneizzazione dei comportamenti clinici del territorio. La facilitazione di questa interazione tra I e II livello e I centri Hub richiederà l’implementazione di ambienti informatici comuni per la circolazione del materiale clinico di interesse.

NOTA 7. DIAGNOSI DI METASTASI EPATICA

- Mappa 9: tratta integralmente dal PDTA Regione Veneto del Colon e del Retto DDR 181 del 1 luglio 2015 (eventuali modifiche saranno da concordare con il gruppo di lavoro di riferimento della ROV).
- Mappa 10 - 11: Rappresentano un’extrapolazione del lavoro svolto dal gruppo regionale per l’elaborazione di un PDTA per i tumori neuroendocrini, si rimanda al documento definitivo del PDTA Neuroendocrini della Rete Oncologica del Veneto.

NOTA 8. PRESENTAZIONE CLINICA SEMPLICE

La complessità gestionale del paziente con HCC è espressione del sovrapporsi della malattia oncologica alla patologia epatica cronica. Questa sovrapposizione si associa inevitabilmente ad una notevole variabilità evolutiva e ad una intrinseca difficoltà di standardizzazione dei percorsi clinici. Su questa scorta si è volute enucleare una presentazione clinica definita arbitrariamente “semplice” perchè caratterizzata da una buona funzione epatica residua (Child A, MELD <10) (Allegato

3 e 4) e da caratteristiche tumorali diffusamente considerate iniziali (nodulo singolo <3cm). L'algoritmo decisionale è in questi casi altrettanto semplice prevedendo di fatto, per risultati e costo-efficacia, quasi esclusivamente l'opzione ablative (v letteratura internazionale).

In tutte le altre presentazioni di malattia le scelte possibili sono più articolate, hanno la potenzialità di impattare significativamente i risultati a medio e lungo termine e la fattibilità di ulteriori approcci di cura. In queste presentazioni meno lineari (Noduli >3 cm, HCC multipli, Child >A) si ritiene che l'integrazione del parere del Referring Physician con quello del gruppo multidisciplinare esperto di Hub possa portare ad una significativa ottimizzazione del percorso diagnostico terapeutico ed a una omogeneizzazione dei comportamenti clinici.

NOTA 9. CEUS

E' possibile porre diagnosi non invasiva di HCC in presenza di un aspetto contrastografico tipico, caratterizzato da ipervascolarizzazione in fase arteriosa seguita da wash-out in fase venosa, alla TC, RM o CEUS.

La CEUS offre il vantaggio di poter esprimere un giudizio sulla malignità del nodulo in modo poco costoso e già al momento della sua iniziale identificazione ecografica, ma solo TC ed RM sono adeguate per la stadiazione intraepatica della malattia e solo la TC per una stadiazione estesa ai distretti extraepatici.

L'ordine con cui eseguire le tecniche di diagnosi per immagini (TC, RM, CEUS) è dettato dalle caratteristiche del paziente, della rapidità di accesso alla metodica e dell'opportunità di procedere non solo alla caratterizzazione della lesione ma anche alla stadiazione di malattia. Ad esempio, nel caso in cui la diagnosi è stata formulata dopo esecuzione di CEUS l'iter diagnostico va completato con l'esecuzione di TC o RM con mdc, epatospecifico nel caso il paziente sia suscettibile di terapia chirurgica.

La CEUS non ha un ruolo specifico nella stadiazione di malattia, con eccezione per la caratterizzazione della natura neoplastica o meno di una trombosi portale. A tal fine la CEUS è infatti la metodica più accurata.

NOTA 10. TERAPIE ABLATIVE

La termoablazione con radiofrequenze (RF) può essere considerata, in un contesto multidisciplinare e valutata la fattibilità in relazione alla localizzazione della lesione, il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino a 2 cm in quanto è gravata da tassi di morbilità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori rispetto alla resezione chirurgica, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Non sembrano esservi differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i diversi dispositivi di RF più largamente utilizzati.

Per il nodulo di dimensioni fra 2.1 e 3 cm, la scelta fra resezione e RF va valutata in modo interdisciplinare e caso per caso in considerazione delle caratteristiche del paziente e della ubicazione della lesione.

Nel caso di nodulo > 3 cm, la scelta va indirizzata verso la resezione.

Indipendentemente dalle dimensioni del tumore, qualora non si sia ottenuta una sua necrosi completa con tecnica ablativa ed il paziente sia candidabile alla resezione, va proposta la rimozione chirurgica della neoplasia.

La termoablazione percutanea a microne ha dimostrato risultati di efficacia e sicurezza analoghi alla RF, perlomeno con alcuni dispositivi. Tuttavia tali dati non sono stati ancora pienamente validati con tutti i principali dispositivi disponibili sul mercato.

Seppure la termoablazione sia preferibile in termini generali rispetto alla alcolizzazione percutanea stanti la maggiore prevedibilità d'effetto ed efficacia, la PEI permane una tecnica valida laddove sede del tumore, condizioni di rischio emorragico o altre condizioni possano prevedibilmente compromettere la sicurezza della termoablazione e non vi sia indicazione resettiva chirurgica.

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 o l'uso di ascite artificiale, da effettuarsi presso Centri con adeguata numerosità della metodica.

La termoablazione mantiene una buona efficacia necrotizzate anche per lesioni oltre i 2 cm e fino a 3 cm (nei confronti anche di eventuali microsattelliti).

Terapia adiuvante dopo terapie radicali (ablazione)

Non esistono evidenze che raccomandino l'uso di terapia adiuvante, locoregionale o farmacologica, dopo trattamento apparentemente radicale di HCC.

In caso di mancata radicalità o delle terapie locoregionali dimostrato dal controllo radiologico, la terapia andrà riconsiderata nell'ambito di gruppo multidisciplinare di Hub.

NOTA 11. TRATTAMENTO DELL HCC SU CIRROSI, PRESENTAZIONE "COMPLESSA"

Vedi anche SCHEMA del Position paper multisocietario Italiano 2016 in allegato.

Resezione chirurgica

La selezione dei pazienti cirrotici candidati a resezione epatica non può basarsi su rigidi parametri, ma deve fondarsi su una valutazione globale del paziente che includa performance status, comorbidità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione. La complessità di questa valutazione

multiparametrica richiede un team multidisciplinare con adeguate competenze. I pazienti con HCC singolo, in Child-Pugh classe A, bilirubinemia normale (<1.0 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa hanno la prognosi migliore e sono i candidati ideali alla resezione epatica in centri ad alto volume. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia, ma va ponderata per il suo impatto prognostico. Il tipo e l'estensione della resezione debbono essere accuratamente valutate a fronte del rischio di scompenso epatico postoperatorio. È consigliabile l'esecuzione di una resezione epatica anatomica ove possibile (segmentectomia o subsegmentectomia). L'approccio laparoscopico è associato ad un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio.

L'età avanzata non è di per sé una controindicazione alla resezione epatica.

La sola ipertensione portale clinicamente significativa non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva epatica. In pazienti con cirrosi compensata e funzionalità epatica preservata, è possibile eseguire resezioni limitate anche in presenza di ipertensione portale.

Numerosi test permettono un affinamento della valutazione del paziente potenzialmente candidato ad intervento, da usare in base alla loro disponibilità e all'expertise locale: ad esempio, punteggio MELD, sodiemia, test di ritenzione del verde indocianina, score bilirubina-colinesterasi, elastografia epatica, misurazione della pressione portale mediante gradiente pressorio porto-epatico (HVPG=HepaticVenous Pressure Gradient).

La resezione epatica può essere considerata nell'ambito di discussione multidisciplinare di Hub in un ristretto gruppo di pazienti Child-Pugh B superselezionati se è programmabile una resezione limitata.

Resezione per HCC singolo Position paper multisocietario italiano 2016

Tutti i pazienti con HCC singolo e funzionalità epatica preservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione) in base alle dimensioni della lesione.

Per HCC singolo ≤ 2 cm, identificabile all'esplorazione ecografica e approcciabile in sicurezza con trattamenti interstiziali percutanei o laparoscopici, la termoablazione dovrebbe essere considerata il trattamento di prima linea se eseguita in centri esperti. Negli altri pazienti, la resezione è il trattamento di prima scelta.

Per HCC di 2.1-3 cm, la scelta tra chirurgia e termoablazione deve essere fatta caso per caso da un team multidisciplinare competente, anche se la resezione è il trattamento preferibile.

Per HCC >3 cm, inclusi i tumori >5cm, la resezione epatica in centri ad alto volume è il trattamento di prima scelta.

Resezione per HCC multifocale

I pazienti con HCC oligonodulare (due o tre noduli per convenzione, ma ad oggi non è possibile definire un limite numerico) e funzionalità epatica preservata possono essere candidati a resezione epatica (combinata con trattamenti interstiziali intraoperatori se necessari). In questo contesto, il diametro massimo delle lesioni non è una controindicazione assoluta alla resezione.

E' opportuno che, particolarmente in questa situazione, la scelta chirurgica sia condivisa nell'ambito del Gruppo Multidisciplinare di Hub in cui sia disponibile l'opzione trapianto in considerazione del rilevante ruolo che il trapianto di fegato può giocare in presenza di multinodularità.

Resezione per HCC con invasione portale

I pazienti con invasione vascolare macroscopica del tronco portale o della biforcazione portale non sono candidabili ad intervento chirurgico.

L'invasione vascolare, se confinata ai rami portali settoriali, segmentari o subsegmentari o alle radici delle vene sovraepatiche, non è una controindicazione assoluta alla chirurgia, purchè radicale. Tuttavia, la scelta di trattamenti diversi da una terapia sistemica deve essere assunta da un team multidisciplinare, eventualmente considerando la combinazione con la terapia sistemica.

Resezione con tecniche miniinvasive

L'approccio mini-invasivo (laparoscopico e robotico) alla resezione di HCC di diametro <5 cm a carico dei segmenti antero-laterali del fegato (segmenti 2-6) è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico. Il ruolo dell'approccio mini-invasivo nelle epatectomie maggiori o nelle resezione dei segmenti epatici postero-superiori è ancora in corso di valutazione. Tale approccio può essere considerato solo in centri ad alto volume di chirurgia epatica mini-invasiva.

Follow up dopo chirurgia radicale per hcc - Position paper multisocietario italiano 2016

Dopo chirurgia resettiva, si raccomanda una sorveglianza trimestrale per i primi 2 anni con valutazione clinica, imaging e dosaggio AFP. È consigliato l'utilizzo almeno due volte l'anno di una metodica panoramica di imaging con contrasto dell'addome superiore (TC o RM). Sulla base del profilo di rischio di recidiva (se molto elevato) valutato in base all'istologia del tumore resecato si potrà valutare di integrare con imaging consensuale anche del polmone. Dopo i primi due anni, in assenza di recidiva l'intervallo di sorveglianza può allungarsi fino a diventare semestrale. L'esecuzione di un imaging precoce un mese dopo l'intervento è opzionale e può essere considerata in base al profilo di rischio del singolo paziente ed agli aspetti tecnici e clinici operatori e dell'immediato postoperatorio.

Indicazioni a trapianto di fegato per hcc e transplant benefit - Position paper multisocietario italiano 2016

I pazienti con epatocarcinoma su cirrosi considerati trapiantabili hanno una prognosi molto buona con la sostituzione d'organo (in quanto cura sia la patologia oncologica che la cirrosi sottostante) che tuttavia è limitata dalla scarsità di donatori. Pertanto è raccomandabile restringere il trapianto di fegato a situazioni

selezionate, i cui criteri si devono basare non solo sulla sopravvivenza attesa dopo trapianto ma anche sul divario di efficacia rispetto alle terapie alternative disponibili.

L'immissione in lista oggi, pertanto, è prioritariamente rivolta ai pazienti che traggono maggior beneficio globale dal trapianto di fegato (transplant benefit). L'incremento di sopravvivenza attesa con il trapianto rispetto a quella ottenibile con terapie alternative come ablazione, resezione e TACE - il cosiddetto TRANSPLANT BENEFIT - rappresenta un parametro chiave nella selezione per trapianto dei pazienti con HCC da associare ai classici predittori di sopravvivenza a lungo termine posttrapianto (sopravvivenza attesa a 5 anni >50%).

I pazienti che traggono maggior beneficio di sopravvivenza (transplant benefit) e che quindi vanno direttamente considerati per immissione in lista trapianto sono rappresentati dalle seguenti categorie:

- 1) Pazienti entro i Criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione,
- 2) Alcuni selezionati pazienti in stadio BCLC B all'interno di consolidati protocolli di centro, ad esempio con buona risposta al downstaging oppure con HCC all'interno di criteri validati (total tumor volume TTV, alfafetoprotein score, Criteri dell'Università di San Francisco, UCSF) non trattabili con resezione o ablazione,
- 3) Pazienti con HCC su cirrosi scompensata (MELD \geq 15 o eccezioni al MELD con indicazione a trapianto) all'interno dei suddetti criteri validati,
- 4) Pazienti con limitata ricorrenza/persistenza di HCC dopo prima linea terapeutica non trapiantologica.

L'invasione vascolare neoplastica e le metastasi sono comunque controindicazioni assolute al trapianto anche per i "criteri allargati" o "il down staging", associandosi ad un rischio elevatissimo di mortalità per recidiva tumorale

E' raccomandabile che per i pazienti in età trapiantologica ad alto potenziale beneficio da trapianto (vedi categorie 1-4 subito di questa sezione) la strategia terapeutica sia precocemente condivisa, anche in rete, con un centro trapianti al fine di ottimizzare l'iter terapeutico

Criteri di predizione di ricorrenza/sopravvivenza per indicazione al trapianto - Position paper multisocietario italiano 2016

Recentemente, a fianco dei classici criteri di Milano, tre ulteriori criteri di inserimento in lista basati su una buona prognosi dopo trapianto sono stati validati esternamente: L'Alfafetoprotein score, il TTV – Alfafetoproteina, gli UCSF e istologia pretrapianto. Tre dei quattro criteri hanno il vantaggio di includere parametri più direttamente correlati alla aggressività biologica del tumore (alfafetoproteina e grading istologico) A questi può essere associata la valutazione metabolica mediante PET con 18F-FDG o con radiocolina (18F-colina o 11C-colina).

Terapia neo-adiuvante per trapianto di fegato -Position paper multisocietario italiano 2016.

La decisione di eseguire una terapia neoadiuvante in attesa del trapianto va assunta collegialmente e caso per caso (5, D).

Visto il ruolo determinante nella allocazione dell'organo giocato dalla qualità della risposta alla terapia pre trapianto (v avanti) è verosimile che i pazienti con HCC, in assenza di controindicazioni specifiche, saranno sottoposti a terapia dopo l'immissione in lista. {Kulik, 2014 #2682}.

Criteri di prioritizzazione in lista - Position paper multisocietario italiano 2016

Viene condivisa la scelta della comunità trapiantologica italiana di allocare gli organi ai pazienti con HCC sulla base di una priorità che consideri il grado di transplant benefit, per cui sono state redatte raccomandazioni specifiche (v. sezione "COMMENTO").

Tali raccomandazioni prevedono una stratificazione dei pazienti con HCC in tre fasce di priorità, alta, intermedia e bassa, con diversa rapidità di accumulo di punteggio in lista.

La comunità trapiantologica nazionale e le diverse realtà regionali dovranno periodicamente valutare l'impatto che tale priorità ha avuto sulla probabilità di trapianto per i pazienti in lista con e senza HCC, al fine di ribilanciare eventuali squilibri fra le diverse categorie.

Chemoembolizzazione (TACE)

La TACE è il trattamento di prima linea nel paziente con stadio tumorale BCLC A o B non candidabile alla chirurgia (resettiva o trapiantologica) né alla ablazione. Il paziente ideale per la TACE è quello con classe funzionale Child-Pugh A, senza sintomi correlati alla neoplasia. La TACE può comunque essere presa in considerazione come trattamento anche nel paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7, e/o con PS fino a 1.

La TACE non è indicata nei pazienti con ittero, con ascite non controllata dalla terapia diuretica, con trombosi del tronco portale o di un ramo portale maggiore, con tumore di dimensioni >10 cm. Un elenco più ampio di controindicazioni considerate assolute e relative è riportato nello specifico allegato a questo documento.

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva/supersellettiva al fine di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio ed aumentare la probabilità di risposta completa al trattamento. In caso di malattia bi-lobare non trattabile con approccio supersellettivo, il trattamento di ciascun lobo va eseguito in sedute separate e successive.

La presenza di trombosi portale periferica, segmentaria, correlata all'HCC non è una controindicazione assoluta alla TACE. Nei pazienti con tale limitata invasione vascolare la TACE può essere eseguita per integrare la terapia sistemica nell'ambito di studi clinici controllati.

Sebbene la TACE sia la terapia transarteriosa più largamente utilizzata nella pratica clinica, non vi sono ancora sufficienti evidenze che supportino la superiorità della TACE sulla TAE in termini di sopravvivenza dei pazienti. L'uso della DC-BEADS per la TACE non ha dimostrato superiorità in termini di sopravvivenza rispetto alla TACE convenzionale con Lipiodol.

La risposta tumorale al trattamento transarterioso deve essere valutata con imaging a circa un mese dal trattamento, adottando i criteri dimensionali mRECIST per ogni lesione trattata. La risposta alla TACE convenzionale dovrebbe essere preferenzialmente valutata con RM, mentre TC ed RM possono essere considerate equivalenti nel valutare la risposta tumorale dopo DEB-TACE. In presenza di 1 o 2 lesioni con specifiche aree sospette per persistenza di tessuto neoplastico vitale a TC o RM, la CEUS può essere utile per dirimere il quesito purchè le lesioni siano identificabili all'ecografia convenzionale.

In assenza di evidenza radiologica di attività residua neoplastica, la ripetizione della TACE non è indicata in considerazione dei rischi e costi della procedura e del suo impatto sulla qualità di vita del paziente. Si ritiene più appropriato ripetere la procedura solo al rilievo di persistenza o ricomparsa della malattia neoplastica durante la sorveglianza radiologica. Si considera fallito il tentativo terapeutico con TACE qualora la lesione trattata non mostri una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Il numero massimo di TACE effettuabili nel singolo paziente va definito multidisciplinariamente in relazione alla distribuzione lobare o bilobare degli HCC, alla risposta della lesione trattata, alla tolleranza individuale al trattamento ed alla tipologia e tempistica di comparsa di nuove lesioni. La TACE può essere presa in considerazione come trattamento nei pazienti con stadio di tumore "precoce" nei casi in cui la chirurgia (reseztiva o trapiantologica) o le tecniche ablativo non siano proponibili per comorbidità o controindicazioni di ordine tecnico.

Recidive

Le recidive dopo trattamento radicale possono essere distinte in: locali (dopo resezione o ablazione o chemioembolizzazione), cioè nello stesso tumore trattato o entro 1 cm di distanza; non locali precoci (entro i 2 anni dal trattamento); non locali tardive (oltre i 2 anni). L'indicazione al ritrattamento e la tipologia del trattamento stesso devono rifarsi alle considerazioni per la strategia dell'HCC alla prima diagnosi, ma devono anche tener conto dei seguenti parametri aggiuntivi: intervallo di tempo intercorso dal precedente trattamento; sede della recidiva (locale vs. non locale); efficacia del trattamento precedente; tolleranza del paziente al trattamento precedente; dati anatomo-patologici acquisiti su pezzo asportato in caso di pregressa resezione epatica; estensione del sacrificio di parenchima epatico al trattamento precedente (anatomico, funzionale e volumetrico).

Un nuovo trattamento radicale dovrebbe essere programmato ogni qualvolta possibile, previa una completa rivalutazione della funzionalità epatica. Per il paziente con recidiva unicamente locale dopo termoablazione dovrebbe essere considerata una candidatura a chirurgia di resezione. La riresezione epatica è fattibile e sicura in pazienti con adeguata funzionalità epatica e volume di fegato residuo. È il trattamento di prima scelta per le recidive tardive.

Inoltre, in caso di recidiva dopo trattamento radicale, la gestione del paziente non palesemente fuori da una prospettiva trapiantologica per le condizioni generali dovrebbe essere sistematicamente ridiscussa da un team multidisciplinare con il coinvolgimento di un centro trapianti. Il trapianto di salvataggio alla recidiva di HCC può ottenere risultati eccellenti ed è associato ad elevato transplant benefit.

In particolare, in caso di recidiva precoce (<2 anni) dopo trattamento di prima linea, il sistema italiano può garantire una priorità significativa in lista d'attesa.

Terapia oncologica (vedi nota 15 terapia sistemica).

Per il trattamento eziologico della malattia sottostante si rimanda all'*Allegato 5*.

NOTA 12. CAMPIONE OPERATORIO CHIRURGICO

Invio del campione operatorio chirurgico (COC): modalità

L'invio del COC al laboratorio di Anatomia Patologica (AP) deve essere tempestivo e può avvenire: i) in assenza di liquido fissativo (sotto vuoto e a bassa temperatura entro 12 ore; a fresco entro 30 min); ii) immerso in soluzione al 10% di formalina tamponata. L'orientamento del COC e l'identificazione di aree di particolare interesse sono facilitati da repere/marcatori (i protocolli di marcatura sono da condividere in sede locale).

Il COC è accompagnato da richiesta di esame istologico (digitale o cartacea). La richiesta deve includere: i) dati anagrafici; ii) informazioni cliniche di interesse oncologico (terapie neoadiuvanti, neoplasie primitive extra-epatiche, epatopatia cronica/cirrosi ed etiologia, patologie extra-epatiche non neoplastiche associate [es: rettocolite ulcerosa]); iii) identificazione di ciascuno dei campioni inviati; iv) sede anatomica del campione (es: numero del segmento epatico, nodulo del # segmento epatico, lobo epatico destro); v) procedura chirurgica attuata.

Esame macroscopico del campione operatorio chirurgico (COC)

Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

- Modalità di invio del campione (a fresco, sotto vuoto, fissato; campione giunto sezionato o non-sezionato),
- Descrizione (es: frammento/porzione di fegato, lobo epatico destro/sinistro),
- Dimensioni del COC,
- Peso del COC,
- Procedura chirurgica adottata (i.e. sede anatomica del COC): Lobectomia destra, Lobectomia sinistra, Centro-epatectomia, Lobectomia destra allargata al IV segmento, Lobectomia destra allargata al I e IV segmento, Segmentectomia, Wedge, Nodulesctomia, Epatectomia, Duodenocefalopancreasectomia (per carcinomi delle vie biliari distali),

- Focalità (i.e. numero) della lesione,
- Sede della lesione: intraepatica, subglissoniana, ilare, duttale, colecistica,
- Dimensioni della lesione,
- Margini della lesione: netti, irregolari, indistinti/maldestinti,
- Descrizione della lesione: nodulare, multinodulare confluyente, massiva, diffusa; necrotica,
- Status del margine chirurgico di exeresi (epatico, biliare),
- Infiltrazione/perforazione della glissoniana,
- Infiltrazione del fibroadiposo peri-epatico (ilare, sottodiaframmatico) ed eventuali strutture adese al fegato; infiltrazione del pancreas e fibroadiposoperipancreatico (per carcinomi delle vie biliari distali),

Trombosi vascolari macroscopicamente evidenti: vanno ispezionate le strutture vascolari dell'ilo e quelle afferenti alle vene sovra-epatiche.

L'esame macroscopico include la descrizione del fegato extra-lesionale (cirrotico, fibrotico, apparentemente sano, lesioni focali non neoplastiche) e ogni altro materiale inviato alla UO di Anatomia Patologica.

Il campionamento del campione operatorio chirurgico (COC)

CARCINOMA EPATOCELLULARE E COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO

- Neoplasia: 1 prelievo x cm di neoplasia, con campionamento delle aree centrali e periferiche (compreso il parenchima peri-lesionale e i noduli satelliti),
- Margine di resezione epatico: se la neoplasia dista meno di cm 2 dal margine di resezione, va eseguito un prelievo rappresentativo della lesione e del margine di resezione (nell'area di minima distanza); se la neoplasia dista più di cm 2 dal margine di resezione e non è possibile ottenere un prelievo rappresentativo di entrambe, è indicato un campionamento del margine nella zona più vicina al nodulo; per neoplasie multiple, è sufficiente misurare la distanza tra il margine di resezione e il nodulo ad esso più vicino. L'identificazione del margine di resezione nel preparato istologico può essere facilitata da marcatura (inchiostro) dello stesso, da eseguire nella fase di analisi macroscopica del COC,
- Margine di resezione biliare e dei vasi ilari (arteria epatica e vena porta),

- Trombosi vascolari macroscopiche: grossi rami portalì ed epatici,
- Noduli dominanti (> cm 0,5) e/o dicromici e/o sospetti (fegato cirrotico),
- Altre lesioni focali non neoplastiche (fegato sano e cirrotico),
- Fegato extra-neoplastico: campionamento da eseguire a distanza della neoplasia.

COLANGIOCARCINOMA PERILARE

- Margine di exeresi della via biliare emergente dall'ìlo (i.e margine biliare): sezione coronale,
- Neoplasia ilare: campionamento seriato della via biliare extra-epatica operato procedendo verso il fegato e comprendente il parenchima epatico perìlare, il fibroadiposo ilare e il margine ilare,
- Margine di exeresi epatico: se la neoplasia dista meno di cm 2 dal margine di resezione, va eseguito un prelievo rappresentativo della lesione e del margine di resezione (nell'area di minima distanza); se la neoplasia dista più di cm 2 dal margine di resezione e non è possibile ottenere un prelievo rappresentativo di entrambe, è indicato un campionamento del margine nella zona più vicina al nodulo. L'identificazione del margine di resezione nel preparato istologico può essere facilitata da marcatura (inchiostro) dello stesso, da eseguire nella fase di analisi macroscopica del COC,
- Fegato: campionamento random in assenza di lesioni/alterazioni macroscopiche e prelievi aggiuntivi di eventuali lesioni focali.

COLANGIOCARCINOMA DELLE VIE BILIARI EXTRA-EPATICHE DISTALI (all'inserzione del dotto cistico fino all'Ampolla di Vater)

- Margine di exeresi della via biliare,
- Margine di exeresi pancreatico,
- Margini di exeresi prossimale e distale della resezione gastro-intestinale,
- Campionamento seriato della via biliare extra-epatica, operato procedendo verso il pancreas,
- Campionamento della papilla di Vater e del dotto di Wirsung,
- Campionamento del pancreas: random (in assenza di lesioni/alterazioni macroscopiche) e/o eventuali lesioni focali intra - pancreatiche,

- Campionamento dei linfonodi peripancreatici.

CARCINOMA DELLA COLECISTI

- Margine di exeresi (colletto),
- Linfonodo/i pericistico/i,
- Neoplasia,
- Parete della colecisti in assenza di lesioni.

Diagnosi istologica

Deve riferire: i) caratteristiche morfologiche della neoplasia,

- ii) status del fegato extra-lesionale,
- iii) altre lesioni focali epatiche non neoplastiche.

CARCINOMA EPATOCELLULARE

Istotipo (secondo WHO 2010).

Grado istologico di differenziazione

L' AJCC CancerStaging Manual 7th edition raccomanda di categorizzare il grado di differenziazione istologico (grading) del carcinoma epatocellulare secondo il sistema di Edmonson e Steiner:

- G1: epatociti con lievi atipie citologiche,
- G2: epatociti con aumento del rapporto N/C, nucleo ipercromico,
- G3: epatociti con marcato aumento del rapporto N/C, nucleo irregolare, ipercromico con evidente nucleolo,
- G4: epatociti anaplastici, giganti e pleomorfi.

Il *grading* di carcinomi fenotipicamente eterogenei è quello della componente meno differenziata. Pattern di crescita (trabecolare, pseudoacinare, solido)

Estensione microscopica

- confinato al fegato,
- infiltrante il peritoneo viscerale,
- infiltrante la colecisti o altri organi adesi.

Invasione vascolare

- assente,
- macroscopica (grossi vasi: rami principali della vena porta e delle vene epatiche),
- microscopica (piccoli vasi).

Invasione biliare

- assente,
- presente (vie biliari lobari-segmentali-interlobulari).

Necrosi neoplastica da ablazione pre-chirurgica

- assente,
- presente: percentuale e caratteristiche (del tipo da TACE, MW, RF, PEI).

Noduli satelliti

I noduli satelliti sono situati a meno di cm 2 dalla neoplasia principale. La loro presenza ha valore prognostico. Di essi vanno descritti: numero, distanza minima e massima dalla neoplasia principale e distanza minima dal margine di resezione.

Margini di resezione (indenne; infiltrato)

La distanza della neoplasia dal margine di resezione, misurata durante la fase macroscopica, deve essere confermata istologicamente. Se la distanza tra la neoplasia e il margine di exeresi è > cm 2 e non è possibile eseguire un prelievo rappresentativo di entrambi, è indicato eseguire un campionamento del margine di resezione nella zona più vicina alla neoplasia; per neoplasie multiple, è sufficiente eseguire un prelievo rappresentativo della distanza tra il margine

di exeresi e il nodulo ad esso più vicino.

Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009)

La classificazione TNM non discrimina tra epatocarcinomi multipli (indipendenti), metastasi intra-epatiche di un singolo epatocarcinoma o noduli satelliti: sono tutti considerati tumori multipli.

COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO

Istotipo (secondo WHO 2010).

Grado istologico di differenziazione

WHO 2010 distingue 3 gradi istologici di differenziazione del colangiocarcinoma intra-epatico basati sulla morfologia delle ghiandole neoplastiche:

- G1: carcinoma bene differenziato (> 95% del tumore è costituito da ghiandole),
- G2: carcinoma moderatamente differenziato (50-95% del tumore è costituito da ghiandole),
- G3: carcinoma scarsamente differenziato (5-49% del tumore è costituito da ghiandole),
- G4: carcinoma indifferenziato (<5% del tumore è costituito da ghiandole).

Il *grading* di carcinomi fenotipicamente eterogenei è quello della componente meno differenziata. Pattern di crescita

- formante massa,
- a crescita intraduttale,
- periduttale infiltrante.

Estensione microscopica

- confinato ai dotti biliari intraepatici,
- confinato al parenchima epatico,
- infiltrante il peritoneo viscerale,
- infiltrante la colecisti o altri organi adiacenti.

Invasione vascolare (assente; presente: microscopica/macroscopica)

Margine di resezione (indenne; infiltrato)

La distanza della neoplasia dal margine di resezione, misurata durante la fase macroscopica, deve essere confermata istologicamente. Se la distanza tra la neoplasia e il margine di exeresi è > cm 2 e non è possibile eseguire un prelievo rappresentativo di entrambi, è indicato eseguire un campionamento del margine di resezione nella zona più vicina alla neoplasia; per neoplasie multiple, è sufficiente eseguire un prelievo rappresentativo della distanza tra il margine di exeresi e il nodulo ad esso più vicino.

Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009)

La classificazione TNM non discrimina tra colangiocarcinomi multifocali (indipendenti), metastasi intra-epatiche di un singolo colangiocarcinoma o noduli satelliti: sono tutti considerati tumori multipli.

CARCINOMA MISTO EPATOCELLULARE-COLANGIOCELLULARE

Istotipo

L'istotipo neoplastico va diagnosticato secondo la classificazione WHO 2010:

- tipo classico: aree di tipico epatocarcinoma e colangiocarcinoma,
- tipo con caratteristiche a cellule staminali.

- a) sottotipo tipico: nidi di epatociti neoplastici maturi delimitati da clusters di piccole cellule neoplastiche con il profilo immunofenotipico delle cellule epatiche progenitrici (*stemcells*),
- b) sottotipo intermedio: cellule neoplastiche con fenotipo intermedio tra epatociti e colangiociti,
- c) sottotipo colangiolo cellulare: cellule neoplastiche in pattern di crescita tubulo-cordonale (*antler-like*).

Grado istologico di differenziazione

Il WHO assegna a ciascuna delle due componenti del tipo classico di carcinoma misto 3 gradi di differenziazione, secondo i criteri descritti per ciascun istotipo:

- G1: carcinoma bene differenziato,
- G2: carcinoma moderatamente differenziato,
- G3: carcinoma scarsamente differenziato.

Il tipo con caratteristiche a cellule staminali viene caratterizzato dai tre sottotipi e non dai classici tre gradi di differenziazione.

Stadiazione pTNM(VII edizione, 2009)

La stadiazione del carcinoma misto epato-colangiocellulare è quella del colangiocarcinoma intraepatico

COLANGIOCARCINOMA PERI-ILARE E DELLE VIE BILIARI DISTALI

Istotipo (secondo WHO 2010)

Grado istologico di differenziazione

- G1: carcinoma bene differenziato (> 95% del tumore è costituito da ghiandole),
- G2: carcinoma moderatamente differenziato (50-95% del tumore è costituito da ghiandole),
- G3: carcinoma scarsamente differenziato (<50% del tumore è costituito da ghiandole),
- G4: carcinoma indifferenziato.

Per convenzione: l'adenocarcinoma a cellule *signet ring* è graduato come G3; l'adenocarcinoma a cellule chiare non si gradua. Pattern di crescita (polipoide, nodulare, scirroso stenosante, diffusamente infiltrante).

Sede (colangiocarcinoma peri-ilare)

- dotto epatico destro,
- dotto epatico sinistro,
- entrambi i rami del dotto epatico,
- giunzione tra dotto epatico destro e sinistro,
- dotto epatico comune.

Sede (colangiocarcinoma delle vie biliari distali)

- coledoco extra-pancreatico,
- coledoco intra-pancreatico.

Estensione microscopica (colangiocarcinoma peri-ilare)

- intraepiteliale (in situ),

- confinato alla parete duttale,
- esteso al fibroadiposoperiduttale,
- infiltrante il parenchima epatico adiacente,
- infiltrante la colecisti,
- esteso alle diramazioni biliari di secondo ordine.

Estensione microscopica (colangiocarcinoma delle vie biliari distali)

- intraepiteliale (in situ),
- confinato alla parete duttale,
- esteso al fibroadiposoperiduttale,
- infiltrante il duodeno, il pancreas, la colecisti, il fegato o altri organi adiacenti,
- infiltrante i vasi dell'asse celiaco/mesenterico.

Invasione vascolare (assente; presente: microscopica/macroscopica). Invasione peri-neurale (assente; presente).

Margini della exeresi chirurgica (colangiocarcinoma peri-ilare).

Margine epatico:

- indenne da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza),
- infiltrato da neoplasia.

Margine duttale:

- indenne da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza):
 - senza displasia,
 - con displasia (neoplasia biliare intra-epiteliale [BilIN-1, BilIN-2, BilIN-3], neoplasia biliare papillare intra-duttale [IPBN-1, IPBN-2, IPBN-3]),
- infiltrato da neoplasia.

Margine ilare:

- indenne da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza),

- infiltrato da neoplasia.

Margini della exeresi chirurgica (colangiocarcinoma delle vie biliari distali) Margine duttale (vedi sopra, come per cc periilare).

Margine pancreatico:

- indenne da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza),
- infiltrato da neoplasia.

Margini del segmento gastro-duodenale:

- indenni da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza),
- infiltrato da neoplasia.

Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009).

CARCINOMA DELLA COLECISTI

Istotipo (secondo WHO 2010).

Grado istologico di differenziazione (vedi colangiocarcinoma peri-ilare/extra-epatico). Sede (fondo, corpo, colletto, versante epatico, versante peritoneale).

Estensione microscopica

- confinato alla lamina propria,
- confinato allo strato muscolare,
- esteso al connettivo perimuscolare,
- infiltrante la sierosa,
- infiltrante il fegato o altri organi/strutture adiacenti,
- infiltrante i grossi vasi.

Invasione vascolare (assente; presente: microscopica/macroscopica). Invasione peri-neurale (assente; presente).

Margini della exeresi chirurgica

Margine del dotto cistico (vedi sopra, come per margine duttale cc periilare) Margine epatico:

- indenne da infiltrazione neoplastica (specificare la distanza),
- infiltrato da neoplasia.

Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009)

Reperti patologici aggiuntivi

Lesioni focali non neoplastiche

Emangiomi, ascessi, cisti, amartomi biliari, adenomi biliari, adenomi epatocellulari, noduli displastici (basso-alto grado), iperplasia nodulare focale, amartomi mesenchimali.

Status del fegato extra-lesionale

Epatite cronica, fibrosi, cirrosi epatica, cirrosi biliare, colangite sclerosante, colestasi ostruttiva, iperplasia nodulare rigenerativa, siderosi, steatosi, epatoliti, parassitosi.

NOTA 13. FOLLOW UP POST-TERAPIA

Al momento non è indicato un trattamento adiuvante sistemico dopo resezione o ablazione radicale. In caso di mancata radicalità chirurgica o delle terapie loco-regionali dimostrato dal controllo radiologico, la terapia andrà riconsiderata nell'ambito di gruppo multidisciplinare di Hub.

Il follow up del paziente con HCC richiede un coordinamento tra il medico internista/gastroenterologo (che precedentemente aveva in cura il malato), e l'oncologo medico. Si suggerisce un coordinamento delle visite e degli esami richiesti.

- esame clinico e anamnesi ogni 3 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi,

- esami strumentali
(TAC o RMN addome con mdc ogni 6 mesi e Ecografia epatica con mdc da intervallare a 3 mesi da TAC/RMN),
- esami ematochimici e aFP se aumentata pre-trattamento.

Politica di richiamo dell'HCC dopo trattamento potenzialmente radicale.

Si conferma una politica di richiamo basata sulle dimensioni del nodulo (≥ 10 mm).

In caso di riscontro di un nodulo epatico al di fuori di un programma di sorveglianza, si ritiene che si possano comunque adottare i criteri di richiamo e diagnosi per immagini utilizzabili per le lesioni rilevate dalla sorveglianza ecografica periodica del cirrotico, purché il paziente appartenga ad una delle categorie ad elevato rischio di HCC elencate nella scheda dedicata in allegato (Tabella 1).

Nel caso di un nodulo < 1 cm identificato nel corso della sorveglianza ecografica semestrale, si raccomanda di intensificare il programma di sorveglianza, adottando un intervallo trimestrale invece che semestrale, senza necessità di effettuare regolarmente tecniche diagnostiche con mezzo di contrasto, stante:

- a) la bassa probabilità di malignità; b) la scarsa accuratezza diagnostica complessiva delle tecniche di imaging per noduli millimetrici; c) la mancanza di evidenze riguardo al miglioramento della prognosi se il trattamento viene eseguito quando la dimensione dell'HCC è subcentimetrica rispetto ad una politica di sorveglianza intensificata.

Possibili eccezioni a questo comportamento (da valutare caso per caso e in modo multidisciplinare) sono rappresentate dalla presenza di:

- a) un nodulo distinto adiacente ad un vaso portale o sovraepatico o ad un ramo biliare, considerato che, in caso di malignità, una crescita dimensionale, seppure modesta, potrebbe esitare in una precoce invasione vascolare o biliare; b) una lesione insorta in un paziente precedentemente trattato e curato per HCC.

In tali contesti appare consigliabile procedere direttamente ad un tentativo di caratterizzazione e, ove indicato, al trattamento. I noduli subcentimetrici di cui al paragrafo precedente che presentano all'imaging le caratteristiche contrastografiche tipiche dell'HCC, possono essere considerate HCC.

Lo stesso vale per lesioni subcentimetriche aggiuntive tipiche riscontrate durante stadiazione di un nodulo > 1 cm.

TC, RM e CEUS (eseguiti secondo gli standard tecnici riportati in allegato) sono tecniche idonee a porre diagnosi di HCC in caso di lesione con comportamento contrastografico tipico (wash-in arterioso e wash-out venoso/tardivo) nel paziente a rischio.

La CEUS offre il vantaggio di poter esprimere un giudizio sulla malignità del nodulo in modo poco costoso e già al momento della sua prima identificazione ecografica. Tuttavia, solo TC ed RM sono metodiche adeguate per la stadiazione intraepatica della malattia e solo la TC per la stadiazione estesa ai distretti extraepatici.

La RM ha tuttavia una maggiore accuratezza diagnostica, soprattutto per le lesioni epatiche < 2 cm.

Pertanto, per lo studio (caratterizzazione e stadiazione) di una lesione focale epatica, la RM addominale è preferibile (purché si preveda una adeguata capacità di collaborazione del paziente) alla TC quando è necessario disporre della massima precisione possibile di stadiazione intraepatica, a fronte di un tumore potenzialmente aggredibile con le terapie curative (chirurgiche o ablativo), mentre la TC appare preferibile alla RM nello studio dei pazienti che, all'indagine ecografica, presentano un tumore di grosse dimensioni e/o un'invasione vascolare/biliare, nei quali la probabilità di localizzazioni extraepatiche è più elevata

e, quindi, la stadiazione non può prescindere dallo studio dei distretti extraepatici.

Qualora venga eseguita la CEUS in prima istanza i riscontri possono essere sufficienti per la caratterizzazione del nodulo oggetto di studio qualora diagnostici, ma non per una adeguata stadiazione che permetta la successiva scelta terapeutica.

Qualora le tecniche di imaging non siano state conclusive ed il paziente sia stato pertanto sottoposto a biopsia, ma il reperto anatomopatologico non sia coerente con l'aspetto di imaging, si potrà considerare di procedere direttamente alla ripetizione della biopsia in caso l'imaging mostrasse un forte sospetto di HCC.

In tutti gli altri casi, si deve attivare una sorveglianza ecografica (o con tecnica di immagine che lo abbia visualizzato) trimestrale (anche nel caso di negatività della seconda biopsia).

Si suggerisce alternanza trimestrale di CEUS a TAC o RMN con mdc.

In caso di crescita dimensionale e/o cambio dell'ecogenicità del nodulo al controllo d'immagine andrà riattivata la procedura di richiamo.

In caso di stabilità per almeno un anno si può tornare a ripetere US secondo programmi di sorveglianza standard.

NOTA 14. TACE

Chemioembolizzazione - Position paper multisocietario italiano 2016

La TACE è il trattamento di prima linea nel paziente con stadio tumorale BCLC A o B non candidabile alla chirurgia (resettiva o trapiantologica) né alla ablazione. Il paziente ideale per la TACE è quello con classe funzionale Child-Pugh A, senza sintomi correlati alla neoplasia. La TACE può comunque essere presa in considerazione come trattamento anche nel paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7, e/o con PS fino a 1.

La TACE non è indicata nei pazienti con ittero, con ascite non controllata dalla terapia diuretica, con trombosi del tronco portale o di un ramo portale maggiore, con tumore di dimensioni >10 cm. Un elenco più ampio di controindicazioni considerate assolute e relative è riportato nello specifico allegato a questo documento.

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva/superselettiva al fine di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio ed aumentare la probabilità di risposta completa al trattamento. In caso di malattia bi-lobare non trattabile con approccio superselettivo, il trattamento di ciascun lobo va eseguito in sedute separate e successive.

La presenza di trombosi portale periferica, segmentaria, correlata all'HCC non è una controindicazione assoluta alla TACE. Nei pazienti con tale limitata invasione vascolare la TACE può essere eseguita per integrare la terapia sistemica nell'ambito di studi clinici controllati.

Sebbene la TACE sia la terapia transarteriosa più largamente utilizzata nella pratica clinica, non vi sono ancora sufficienti evidenze che supportino la superiorità della TACE sulla TAE in termini di sopravvivenza dei pazienti. L'uso della DC-BEADS per la TACE non ha dimostrato superiorità in termini di sopravvivenza rispetto alla TACE convenzionale con Lipiodol.

La risposta tumorale al trattamento transarterioso deve essere valutata con imaging a circa un mese dal trattamento, adottando i criteri dimensionali mRECIST per ogni lesione trattata. La risposta alla TACE convenzionale dovrebbe essere preferenzialmente valutata con RM, mentre TC ed RM possono essere considerate equivalenti nel valutare la risposta tumorale dopo DEB-TACE. In presenza di 1 o 2 lesioni con specifiche aree sospette per persistenza di tessuto neoplastico vitale a TC o RM, la CEUS può essere utile per dirimere il quesito purché le lesioni siano identificabili all'ecografia convenzionale.

In assenza di evidenza radiologica di attività residua neoplastica, la ripetizione della TACE non è indicata in considerazione dei rischi e costi della procedura e del suo impatto sulla qualità di vita del paziente. Si ritiene più appropriato ripetere la procedura solo al rilievo di persistenza o ricomparsa della malattia neoplastica durante la sorveglianza radiologica.

Si considera fallito il tentativo terapeutico con TACE qualora la lesione trattata non mostri una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti.

Il numero massimo di TACE effettuabili nel singolo paziente va definito multidisciplinariamente in relazione alla distribuzione lobare o bilobare degli HCC, alla risposta della lesione trattata, alla tolleranza individuale al trattamento ed alla tipologia e tempistica di comparsa di nuove lesioni.

La TACE può essere presa in considerazione come trattamento nei pazienti con stadio di tumore "precoce" nei casi in cui la chirurgia (resettiva o trapiantologica) o le tecniche ablative non siano proponibili per comorbidità o controindicazioni di ordine tecnico.

TARE

La TARE è una forma di brachiterapia nella quale la sorgente radioattiva viene immessa nella rete vascolare tumorale per via transarteriosa. Si tratta di una tecnica costosa e complessa, che richiede un elevatissimo grado di specializzazione e con un potenziale di elevata tossicità epatica, gastro-duodenale e polmonare (vedi allegato su indicazioni e controindicazioni). Pertanto, essa dovrebbe essere eseguita solo in centri di riferimento per le malattie neoplastiche epatiche, con grande esperienza specifica in questa terapia. La TARE, avendo un effetto embolizzante minimo, può essere effettuata in sicurezza anche in presenza di trombosi portale (sia del tronco che dei rami intraepatici). Questa tecnica può essere impiegata, come trattamento di prima linea, nei pazienti con conservata funzione epatica (punteggio Child-Pugh ≤ 7 , bilirubina ≤ 2.0 mg/dl e senza ascite clinicamente documentabile) e tumori grandi/multifocali o con trombosi portale (HCC localmente avanzato), condizioni nelle quali la TACE risulta poco efficace o controindicata. La TARE si è dimostrata assai efficace come trattamento neoadiuvante per trapianto di fegato (nell'ambito di protocolli di downstaging) e come alternativa all'embolizzazione del ramo portale destra, in previsione di epatectomia destra, promuovendo l'ipertrofia del lobo controlaterale e riducendo il rischio di progressione tumorale nel tempo di attesa.

Questa brachiterapia può essere utilizzata come approccio di seconda linea nel paziente non responsivo alla TACE o al sorafenib.

Trapianto

Indicazioni a trapianto di fegato per hcc e transplant benefit - Position paper multisocietario italiano 2016

I pazienti con epatocarcinoma su cirrosi considerati trapiantabili hanno una prognosi molto buona con la sostituzione d'organo (in quanto cura sia la

patologia oncologica che la cirrosi sottostante) che tuttavia è limitata dalla scarsità di donatori. Pertanto è raccomandabile restringere il trapianto di fegato a situazioni selezionate, i cui criteri si devono basare non solo sulla sopravvivenza attesa dopo trapianto ma anche sul divario di efficacia rispetto alle terapie alternative disponibili.

L'immissione in lista oggi, pertanto, è prioritariamente rivolta ai pazienti che traggono maggior beneficio globale dal trapianto di fegato (transplant benefit). L'incremento di sopravvivenza attesa con il trapianto rispetto a quella ottenibile con terapie alternative come ablazione, resezione e TACE - il cosiddetto TRANSPLANT BENEFIT - rappresenta un parametro chiave nella selezione per trapianto dei pazienti con HCC da associare ai classici predittori di sopravvivenza a lungo termine posttrapianto (sopravvivenza attesa a 5 anni >50%).

I pazienti che traggono maggior beneficio di sopravvivenza (transplant benefit) e che quindi vanno direttamente considerati per immissione in lista trapianto sono rappresentati dalle seguenti categorie:

- 1) Pazienti entro i Criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione,
- 2) Alcuni selezionati pazienti in stadio BCLC B all'interno di consolidati protocolli di centro, ad esempio con buona risposta al downstaging oppure con HCC all'interno di criteri validati (totaltumor volume TTV, alfafetoproteinscore, Criteri dell'Università di San Francisco, UCSF) non trattabili con resezione o ablazione,
- 3) Pazienti con HCC su cirrosi scompensata (MELD \geq 15 o eccezioni al MELD con indicazione a trapianto) all'interno dei suddetti criteri validati,
- 4) Pazienti con limitata ricorrenza/persistenza di HCC dopo prima linea terapeutica non trapiantologica.

L'invasione vascolare neoplastica e le metastasi sono comunque controindicazioni assolute al trapianto anche per i "criteri allargati" o "il down staging", associandosi ad un rischio elevatissimo di mortalità per recidiva tumorale

E' raccomandabile che per i pazienti in età trapiantologica ad alto potenziale beneficio da trapianto (vedi categorie 1-4 subito di questa sezione) la strategia terapeutica sia precocemente condivisa, anche in rete, con un centro trapianti al fine di ottimizzare l'iter terapeutico.

Radioterapia Esterna (EBRT) negli HCC

Le tecniche di erogazione possono essere più o meno complesse in base all'intento del trattamento (ablativo, adiuvante o palliativo) e quindi alla dose che è necessario erogare per ottenere un determinato risultato. Possono essere quindi proposti trattamenti con la classica 3D-CRT (3D Conformal Radiation Therapy), con IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) fino alla SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy).

La complessità dell'area di studio e la mancanza di evidenze conclusive richiedono che l'utilizzo dell'approccio Radioterapico sia deciso esclusivamente nel contesto della valutazione multidisciplinare di HUB

NOTA 15. TERAPIA SISTEMICA

Trattamento medico di HCC non suscettibile di terapie locoregionali (ablazione, resezione, trapianto, TACE, TARE).

Verificare se disponibile esame istologico, altrimenti si consiglia di effettuare una biopsia. Opportuno considerare una valutazione epatologica, per le eventuali terapie di supporto in corso di trattamento.

Paziente Child Pugh A

- terapia di prima linea

Il trattamento standard è (*Allegato 6*) Sorafenib somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno, lontano dai pasti principali, per via orale, in modo continuativo fino a manifesta tossicità o progressione. E' possibile utilizzare il farmaco in pazienti con valori di piastrine $\geq 60 \times 10^9/L$. L'utilizzo di Sorafenib in pazienti con livelli di piastrine $<60 \times 10^9/L$ non è stato indagato in studi prospettici e non può essere raccomandato. Non esistono inoltre evidenze che consentano di raccomandare un trattamento a dosi ridotte per pazienti con piastrinopenia.

Controllo ambulatoriale ogni 28 giorni con esami ematochimici (emocromo, coagulazione, funzionalità epatica), valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Ogni 2-3 cicli di trattamento, saranno ripetuti gli esami ematochimici completi con aFP, e la rivalutazione strumentale (con la medesima metodica utilizzata al basale), in base alla quale si deciderà il prosieguo del trattamento secondo l'entità della risposta e la tolleranza. In base alla risposta ottenuta potrà essere programmata nuova valutazione multidisciplinare.

- terapia di seconda linea.

Ai pazienti con HCC avanzato che progrediscono durante il trattamento con sorafenib o che manifestino intolleranza-tossicità al sorafenib, ancora candidabili a trattamento sistemico, è consigliabile la partecipazione a trial clinico. Questi pazienti devono comunque essere avviati ad un programma di cure simultanee.

Di recente è stato approvato Regorafenib come terapia di seconda linea sulla base dei risultati di uno studio clinico randomizzato di fase III che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza a favore del trattamento verso la sola terapia di supporto.

Per pazienti non cirrotici, sono riportate esperienze con trattamenti di tipo chemioterapico come FOLFOX e capecitabina; non esistono però chiari dati di efficacia di tali trattamenti.

Child Pugh B

Per questi pazienti non esiste uno standard terapeutico sistemico; in letteratura esistono comunque segnalazioni di efficacia e buona tolleranza alla terapia con Sorafenib.

Alcuni protocolli sperimentali prevedono inserimento di pazienti in stadio Child Pugh B.

Child Pugh C

Per questi pazienti non è indicato un trattamento sistemico. Tali pazienti verranno avviati alle cure palliative per un adeguato controllo dei sintomi/terapia di supporto.

Paziente di età superiore a 70 anni.

Non esiste limite superiore di età per l'utilizzo del sorafenib, sebbene i dati sulla popolazione di pazienti anziani siano limitati.

La frequente comorbidità presente in questi pazienti (spesso la causa stessa dell'epatocarcinoma) pone comunque cautela nel trattamento di pazienti un-fit di età superiore a 70 anni. Suggestivo uno screening con test G8 che permette di definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari ([Allegato 7](#)).

I pazienti con score <14 dovrebbero essere avviati a valutazione Geriatrica Multidimensionale completa.

NOTA 16. CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e gli altri sintomi, e migliora la sopravvivenza. La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire l'integrazione dei diversi specialisti, in modo da garantire la continuità dell'assistenza dall'ospedale al territorio, coinvolgendo il medico di medicina generale.

Nel contesto del PDTA epatobiliare è opportuno prevedere la rilevazione dei bisogni complessi del paziente attraverso strumenti validati ed idonei ed una presa in carico globale del paziente stesso, come previsto dal “Documento di sviluppo del Coordinamento Cure Palliative e Terapia del Dolore 2015 - Le cure palliative e la lotta al dolore”.

Al tempo stesso è opportuno distinguere sia la tipologia del paziente secondo le diverse possibili proposte terapeutiche (chirurgica, medica, palliativa), sia secondo la comparsa di quadri clinico-obiettivi (sintomi fisici generali, nutrizione, insufficienza epatica).

Riteniamo opportuno sottolineare che la gestione dell'insufficienza epatica correlata alla cirrosi dovrà tener conto della breve aspettativa di vita del paziente e quindi mirata al sollievo sintomatico.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, dove è in carico il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- medico palliativista componente della rete di cure palliative,
- oncologo medico che ha in cura il malato,
- nutrizionista,
- psicologo,
- infermiere (che funge da case manager).

Gli incontri prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il database di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno valutati congiuntamente. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato.

Come da normativa regionale la continuità delle cure presso il domicilio deve essere garantita dalla rete di cure palliative e dal MMG. I benefici attesi con l'applicazione del modello delle cure simultanee sono a vantaggio sia dei malati, attraverso un miglior controllo dei sintomi e una maggiore soddisfazione per le cure ricevute, sia del sistema, attraverso una maggiore appropriatezza delle cure e un migliore utilizzo delle risorse.

I seguenti requisiti contraddistinguono i malati per i quali è opportuno attivare un programma di cure simultanee:

- Malattia avanzata, non terminale,
- Terapie antitumorali in corso,
- Presenza di sintomi/segni complessi sindrome epatorenale, alterazioni emocoagulative, denutrizione, distress psicologico,
- Necessità di ricevere cure continuative.

Nel PDTA epatobiliare è inoltre necessario identificare criteri specifici secondo il verosimile prevalente decorso naturale dei diversi tumori:

- Colangiocarcinoma (“vie biliari”): metastasi epatiche e retroperitoneali e polmonari ed ossee, carcinosi peritoneale, ittero. Conseguentemente il quadro clinico potrà essere caratterizzato da dolore, sintomi e segni gastro-intestinali (ascite, vomito, inappetenza, occlusione intestinale), dispnea, edemi, prurito, agitazione psico-motoria e coma,
- HCC: alterazioni metaboliche (iponatriemia ed ipoalbuminemia), plurifocalità epatica, trombosi portale, metastasi polmonari ed ossee e surrenali e linfonodali ilari (> 2 cm), carcinosi peritoneale, encefalopatia e coma. Conseguentemente il quadro clinico potrà accompagnarsi a ipertensione portale, splenomegalia e varici esofagee ed essere caratterizzato da dolore, sintomi e segni gastro-intestinali (ematemesi, ascite, inappetenza, occlusione intestinale), dispnea, edemi, coma.

NOTA 17. CURE PALLIATIVE

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

Per i pazienti in fase avanzata di malattia si raccomanda l’attivazione di un programma di cure palliative esclusivo con l’intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari. I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato,
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell’autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50,
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

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

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell’oncologo medico. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell’arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

Entrambe le decisioni vanno condivise all’interno del gruppo multidisciplinare.

NOTA 18. SORVEGLIANZA ICCA

L'incidenza del iCCA è in progressivo aumento in tutto il mondo. Il ruolo della sorveglianza è fondamentale nei pazienti che presentino uno o più fattori di rischio ma è necessario siano soddisfatti alcuni criteri:

- la popolazione a rischio deve essere rigorosamente selezionata;
- le metodiche di sorveglianza dovrebbero avere elevata sensibilità e specificità da garantire un'elevata accuratezza diagnostica;
- le metodiche di sorveglianza devono essere facilmente accessibili e disponibili per tutti i pazienti;
- gli eventuali trattamenti proposti ai pazienti con riscontro di neoplasia in corso di sorveglianza dovrebbero essere standardizzati e la loro efficacia scientificamente dimostrata (evidence-based);
- il percorso sorveglianza-trattamento dovrebbe essere cost-effective e migliorare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a sorveglianza. L'ecografia epatica, la risonanza magnetica (MR) associata alla colangio-risonanza (MRCP) sono le principali indagini utilizzate per la sorveglianza.

Nessun ruolo è stato attribuito alla PET-TC.

La popolazione a rischio più largamente sorvegliata è rappresentata dai pazienti affetti da PSC.

In particolare, molto forte è l'associazione tra PSC e iCCA e circa il 50% dei iCCA sono diagnosticati entro il primo anno dalla diagnosi di PSC.

NOTA 19. DIAGNOSI E TECNICHE RADIOLOGICHE

La presentazione clinica del iCCA è poco specifica e spesso il tumore è asintomatico nelle sue fasi iniziali. I pazienti possono presentare perdita di peso, dolore addominale o malessere generale. La comparsa di ittero per interessamento del deflusso biliare è rara nei pazienti affetti da iCCA.

In caso di sospetto clinico (soprattutto in presenza di fattori di rischio per iCCA), alcuni parametri ematochimici e le indagini radiologiche potrebbero orientare per una diagnosi di iCCA che andrebbe poi confermata istologicamente. Tuttavia la biopsia epatica non è raccomandata nei pazienti con un programma chirurgico ad intento radicale. Sebbene il rischio di seeding sia molto basso (da 1:10000 a 1:40000 citologia endoscopica) la biopsia/citologia è indicata solo nei pazienti giudicati inoperabili che saranno avviati ad un programma di chemioterapia o terapia locoregionale con lo scopo di confermare la natura della neoplasia prima del trattamento. La CT trifasica e la MR associata a MRCP rappresentano le indagini radiologiche con maggior accuratezza diagnostica e andrebbero sempre eseguite.

Non hanno alcun significato diagnostico il dosaggio dei CA 19-9 e di altri marcatori tumorali.

La PET-CT ha significato solo nel sospetto di presenza di malattia extraepatica dopo esecuzione di CT e MR ma non ha alcun ruolo diagnostico.

NOTA 20. RESECABILITÀ ICCA

Malattia tecnicamente resecabile ad intento R0 (a giudizio multidisciplinare di Hub): lesione singola o oligofocale, senza infiltrazione vascolare macroscopica, non metastasi a distanza, volume Fegato Residuo > 30%*; Bil< 3 mg/dL, Performance status 0-1. Nessun cut-off di età. La resezione è anche indicata in casi selezionati di infiltrazione vascolare per la possibilità ricostruzione ad intento R0 o in casi di fegato residuo piccolo o borderline o cirrotico o in presenza di collocazioni critiche.

**In caso di cirrosi epatica Volume Fegato Residuo > 40%*

NOTA 21. PTBD, PCV, PVE, ALPPS, LAPS

Il drenaggio di una via biliare dilatata per evento ostruttivo neoplastico NON rappresenta un'emergenza. Il tipo la sede (emifegato destro o sinistro) il timing e l'eventuale scelta protesica vanno concordati con il centro esperto che effettuerà o valuterà la fattibilità di un intervento chirurgico. Le scelte di radiologia e/o endoscopia interventistica possono condizionare favorevolmente o negativamente il successivo iter terapeutico. Il consulting precoce è quindi indispensabile. In caso di resezioni epatiche estreme soprattutto in presenza di steatosi epatica o pazienti precedentemente chemiotrattati è fondamentale una quantificazione del volume di fegato residuo attraverso l'esecuzione di una TC volumetrica. Se il rapporto tra il volume del fegato residuo e il peso corporeo del paziente è inferiore a 0.5 potranno essere proposte delle strategie di resezione epatica in due tempi. La ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*) prevede un primo tempo chirurgico in cui viene eseguita una transezione epatica lasciando in sede il fegato con la neoplasia e legando selettivamente il ramo portale di destra. L'effetto rigenerativo, molto rapido, consente di eseguire il secondo step chirurgico, che prevede la rimozione della neoplasia, in media 14 giorni dopo il primo intervento chirurgico. Questa procedura, sebbene abbia consentito di estendere i criteri di resecabilità è gravata ancora da un elevato tasso di morbidità e mortalità. Altra procedura che coniuga mini-invasività e chirurgia estrema è rappresentata dalla LAPS (*Laparoscopic microwave Ablation and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*) in cui il primo step, eseguito in regime di mini-invasività, prevede una laparoscopia esplorativa e una termoablazione condotta con utilizzo di microonde su quello che sarà il futuro piano di transezione parenchimale. A questo primo approccio mini-invasivo laparoscopico è associata la legatura o l'embolizzazione del ramo portale di destra. Anche in questa, come nella precedente metodica, lo stimolo rigenerativo molto spiccato, conduce ad un rapido incremento volumetrico del fegato tanto da consentire di eseguire il secondo intervento chirurgico in circa due settimane di tempo.

NOTA 22. INTERVENTO CHIRURGICO

L'intervento deve essere orientato all'ottenimento di una radicalità oncologica (R0 all'esame istologico definitivo) ad eccezione di alcune particolare situazioni in cui si sia concordato un intervento R1 up front nel contesto del meeting multidisciplinare di Hub. E' opportuno procedere ad una linfadenectomia estesa almeno fino all'arteria epatica propria per una adeguata stadiazione e valutazione prognostica.

NOTA 23. TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DELLA COLECISTI E DELLE VIE BILIARI *(Allegato 8)*

Non ci sono al momento dati definitivi in letteratura e la strategia di trattamento non è ancora chiaramente definita.

- stadio I, pT1 pN0 e resezione R0: non indicata terapia adiuvante
- stadio II-III:
 - R0: considerare terapia adiuvante con regimi a base di gemcitabina o fluoropirimidine, in particolare capecitabina, recentemente validate da uno studio di fase III verso la sola osservazione
 - R1: considerare chemio/chemio-radioterapia adiuvante con regimi a base di gemcitabina o fluoropirimidine, in monoterapia o combinazione secondo giudizio clinico.

N+: considerare chemio/chemio-radioterapia adiuvante con regimi a base di gemcitabina o fluoropirimidine, in monoterapia o combinazione secondo giudizio clinico.

Il trattamento chemioterapico viene proseguito per 6 mesi.

E' prevista visita ambulatoriale ad ogni somministrazione della terapia con esami ematochimici, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Al termine del programma terapeutico adiuvante o prima dell'inizio del trattamento radioterapico, saranno ripetuti gli esami ematochimici completi con marcatori di malattia e la rivalutazione strumentale con la medesima metodica utilizzata al basale.

NOTA 24. POLITICA DI RICHIAMO ICCA

Nonostante il 70% dei iCCA siano diagnosticati in assenza di fattori di rischio il ruolo della sorveglianza rimane fondamentale nella diagnosi precoce della

neoplasia permettendo un trattamento chirurgico con intento radicale nella maggior parte degli early iCCA. Sebbene le linee guida internazionali non suggeriscano metodi e tempi di sorveglianza, basandosi sulle linee guida del HCC, è giustificato ipotizzare un controllo semestrale nella popolazione dei pazienti con PSC.

L'indagine di primo livello potrebbe essere rappresentata dall'ecografia epatica in grado di visualizzare una lesione nodulare intraepatica o una dilatazione distrettuale delle vie biliari intraepatiche. L'ecografia potrebbe documentare la presenza di una lesione nodulare intraparenchimale ipoecogena comunque con bassa specificità che richiederebbe un approfondimento diagnostico con esecuzione di CT addome trifasica e risonanza magnetica (MR) associata a colangio-risonanza (MRCP). L'utilizzo dell'ecografia epatica è raccomandato solo nelle linee guida giapponesi e in quelle della British Society of Gastroenterology (BSG) del 2002 ma non è menzionata nelle linee-guida internazionali più recenti.

Il CA 19-9 e altri marcatori tumorali non sono utili nella diagnosi di iCCA.

La PET-CT non ha alcun ruolo nella diagnosi di iCCA e può essere utilizzata, solo in maniera molto selettiva, nella stadiazione della malattia in previsione di un eventuale intervento chirurgico per escludere la presenza di coinvolgimento extraepatico. Follow up.

NOTA 25. PRESAINCARICO ONCOLOGICO DEI TUMORI DELLE VIE BILIARI IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO/METASTATICO

Nel caso di tumore delle vie biliari non resecabile da candidare a trattamento antitumorale farmacologico sistemico/locoregionale è necessario ottenere una diagnosi istologica mediante biopsia.

Malattia metastatica ([Allegato 8](#))

Prima linea.

Il trattamento standard è l'associazione di cisplatino e gemcitabina. Per i pazienti non candidati a terapia con cisplatino, può essere utilizzato l'oxaliplatino.

Per pazienti non candidati a polichemioterapia (es. Anziani unfit), può essere considerata la sola gemcitabina.

È prevista visita ambulatoriale ad ogni somministrazione di terapia con esami ematochimici, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Dopo 2-3 cicli di trattamento, saranno ripetuti gli esami ematochimici completi, e la rivalutazione strumentale (con la medesima metodica utilizzata al basale), in base alla quale si deciderà il prosieguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza.

Il trattamento verrà proseguito fino a progressione o a scadimento delle condizioni cliniche o a manifestazione di tossicità inaccettabile.

Seconda linea.

Mancano in letteratura evidenze che dimostrino un vantaggio di un trattamento chemioterapico in pazienti in progressione dopo cisplatino e gemcitabina. Per questo motivo, in pazienti che presentino un buon PS (ECOG PS 0-1), l'opzione preferibile è la valutazione multidisciplinare per valutare la possibilità di proporre l'inserimento in un trial clinico. In alternativa, può essere preso in considerazione trattamento chemioterapico a base di fluoropiridina in monoterapia (capecitabina) o in associazione (Folfiri), anche se l'aggiunta di un secondo farmaco non sembra determinare vantaggio in termini di sopravvivenza. Per progressione esclusivamente intraepatica e con coinvolgimento di <50% del parenchima, valutare una valutazione multidisciplinare per eventuale trattamento loco regionale (TACE).

Questi pazienti devono comunque essere avviati ad un programma di cure simultanee.

Malattia localmente avanzata (Allegato 8)

Viene trattata in prima battuta come la malattia metastatica. Solo in casi molto selezionati, previa discussione multidisciplinare e se malattia in controllo locale e sistemico dopo almeno 3 mesi di chemioterapia sistemica, valutare l'opportunità di associare un trattamento combinato di chemio-radioterapia.

Il trattamento chemioterapico radiosensibilizzante prevede utilizzo di:

- Gemcitabina,
- 5-FU,
- Capecitabina.

Pazienti di età superiore a 70 anni

Pazienti anziani o con comorbidità, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. Per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, dovrebbe essere proposto uno screening con test G8 (Allegato 7), attraverso il quale definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito del test permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento, e attraverso una più approfondita VGM da proporre ai pazienti con score <14, stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alla comorbidità associata.

NOTA 26. CWRM + ECOENDOSCOPIA SE LESIONE DEL COLEDOCO DISTALE

La diagnosi differenziale tra ostruzioni benigne e maligne delle neoplasie distali del coledoco rimane assai difficile.

L'utilizzo dell'ecoendoscopia intraduttale (IDUS) può aumentare l'accuratezza diagnostica delle lesioni del coledoco distale. La sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica della IDUS è descritta del 96.91%, 79.17% e 88.08% rispettivamente e aumenta al 96.91%, 96.86% e 96.89% rispettivamente quando alla IDUS è associata a sampling in corso di ERCP.

NOTA 27. OSTRUZIONE NEOPLASTICA O DUBBIA/COMPLESSA

Alcune condizioni patologiche complesse come le dilatazioni cistiche congenite del coledoco (vedi classificazione di Todani) o il morbo di Caroli possono occasionalmente associarsi ad ittero.

La dimostrazione di alterazioni morfologiche complesse alla Colangio RM o alla TAC richiede l'attivazione di un consulting di Hub per impostare il prosequio dell'iter diagnostico-terapeutico.

NOTA 28. OSTRUZIONE BENIGNA

La chiara evidenza di una calcolosi coledocica, senza sospetto diagnostico differenziale con processi produttivi della via biliare indica una presa in carico Gastroenterologica o Chirurgica.

In caso invece di una diagnosi differenziale non chiara con processo neoplastico delle vie biliari, è indicato un consulto multidisciplinare di Hub.

NOTA 29. RESECABILITÀ CCA ILARE

Malattia tecnicamente resecabile (secondo indicazione multidisciplinare di Hub) ad intento R0 (Bismuth-Corlette Tipo I-III) con Volume Fegato Residuo >40% e Bil <3 mg/dL*; assenza di cirrosi, assenza di metastasi a distanza anche intraepatiche, performance status 0-1. In caso di Bismuth-Corlette tipo IV o infiltrazione della vena porta o arteria epatica valutazione HUB per la possibilità di intervento ad intento R0 mediante ricostruzione vascolare.

** Bil > 3 mg/dL in casi selezionati con ittero di recente insorgenza e con indicazione a resezione epatica con Volume Fegato Residuo > 40 %*

NOTA 30. TRAPIANTO DI FEGATO PER CCA ILARE NON RESECABILE

- trapianto proponibile solo a pazienti con diagnosi di CCA ilare (chiara immagine di stenosi del coledoco alla colangiografia con almeno uno dei seguenti reperti: citologia positiva, CA 19-9 > 100 mg/ml, chiara immagine radiologica compatibile con CCA, poliploidia al FISH test) con tumore non resecabile (tipo IV sec. Bismuth, infiltrazione del tronco comune della vena porta, classe T3 di Blumgart, MELD score > 10) Età inferiore ai 65 anni,
- il trapianto di fegato non è proponibile in caso di evidenza di malattia extraepatica, pregressa chemioterapia o radioterapia, pregressa chirurgia,

presenza di metastasi intraepatiche, tumore > 3 cm, evidenza di altra neoplasia nei precedenti 5 anni, biopsia transperitoneale, infezioni non controllate,

- per i pazienti eligibili, il trapianto sarà preceduto da un trattamento radio e chemioterapico e da uno staging chirurgico pre- trapianto,
- i risultati attesi sono una sopravvivenza a 5 anni > 65% (*intention to treat* > 50%).

NOTA 31. DIAGNOSI INCIDENTALE DI TUMORE DELLA COLECISTI

Il riscontro incidentale di tumore della colecisti dopo colecistectomia varia dallo 0.19% al 2.8% secondo recenti trial clinici e meta- analisi riportate in letteratura.

Nell'ambito del riscontro occasionale di tumore della colecisti bisogna però distinguere:

- riscontro incidentale radiologico,
- riscontro incidentale chirurgico (intraoperatorio),
- riscontro incidentale anatomo-patologico (postoperatorio).

Il sospetto clinico ecografico va confermato con esecuzione di TC addome e RM.

In caso di riscontro incidentale chirurgico andrebbe eseguita la colecistectomia con associata linfadenectomia e la resezione epatica di S4b e S5 eventualmente estesa ad altri segmenti o alla via biliare nel tentativo di ottenere un margine di resezione libero da malattia. Se il riscontro incidentale intraoperatorio è valutato da una equipe chirurgica con esperienza epatobiliare può essere eseguita anche una resezione epatica maggiore. Se l'equipe chirurgica non ha esperienza epatobiliare il paziente deve essere riferito ad un centro specializzato. Il tumore della colecisti può essere riscontro in maniera incidentale dopo colecistectomia all'esame anatomo-patologico. Il patologo dovrebbe analizzare attentamente tutte le note riportate dal chirurgo e, se necessario, confrontarsi con lui al fine di ottenere maggiori informazioni possibili (eventuali segni di disseminazione di malattia, sede della neoplasia ed altre informazioni pertinenti). Se dopo riscontro incidentale la stadiazione anatomo-patologica è \geq T1b il programma chirurgico viene definito dopo valutazione con centro HUB.

NOTA 32.TC O RM PER LA DIAGNOSI DI CA DELLA COLECISTI

Il sospetto clinico ecografico va confermato con esecuzione di TC addome e RM.

In caso di riscontro incidentale dopo colecistectomia prima di procedere con un eventuale programma chirurgico andrà sempre eseguita una TC dell'addome completo e del torace. La definizione del programma terapeutico verrà eseguita dal centro HUB proprio dopo valutazione della TC del torace e dell'addome.

NOTA 33. CHIRURGIA RADICALE

La resezione epatica è indicata in tutti i casi di stadiazione di neoplasia \geq T1b dopo riscontro incidentale anatomo-patologico e prevede la resezione epatica di S4b e S5.

Resezioni epatiche estese potrebbero essere necessarie allo scopo di ottenere margini di resezione liberi da malattia (R0). La linfadenectomia dell'ilo epatico va sempre eseguita per una più accurata stadiazione patologica della malattia.

La resezione della via biliare di routine per la linfadenectomia, ha dimostrato un incremento della morbidità senza apparente miglioramento della sopravvivenza. La resezione della porta di accesso del trocar per la laparoscopia non ha dimostrato significativi aumenti della sopravvivenza. La resezione della via biliare potrebbe essere necessaria in alcuni casi allo scopo di ottenere margini di resezione liberi da malattia (R0).

NOTA 34. COLECISTECTOMIA SEMPLICE

L'intervento chirurgico prevede la sola asportazione della colecisti ed è indicato nei casi di stadiazione clinica cT1 o patologica pT1 di malattia. In tutti gli altri casi di tumore della colecisti operabile vale quanto definito alla nota 30

NOTA 35. FOLLOW-UP

In caso di stadiazione di malattia T1a dopo colecistectomia è raccomandato un controllo semestrale con TC addome + torace per i primi due anni e poi annualmente fino a 5 anni dall'intervento chirurgico.

INDICATORI

INDICATORI DI PERFORMANCE PER HCC E COLANGIOCARCINOMA (DI PROCESSO E DI ESITO)

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti. Le performance di PDTA verranno misurate attraverso indicatori sia di processo (che corrispondono a risultati intermedi di percorso) sia di esito. La scelta di selezionare indicatori di performance in larga parte misurabili attraverso i sistemi operativi aziendali (database aziendali) è funzionale a mettere le aziende nella condizione sia di implementare il set di indicatori sia di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Come evidenziato dalle tabelle, per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura, l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

1. INDICATORI DI PROCESSO

1a. INDICATORI DI DIAGNOSI (HCC e COLANGIOCARCINOMA)

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
1. Proporzione di pazienti HCC valutati presso centro spoke e discussi al Team Multidisciplinare di centro HUB	≥ 30	Linee Guida AIOM	Diagnosi/trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi (Database HUB / numero di pazienti valutati in regione /anno)
2. Proporzione di pazienti avviati ad intervento con screening ecografico	≥ 90%	Linee Guida PPNS	Diagnosi	Adeguatezza della stadiazione	Database amministrativi aziendali

3. Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo ≤20 giorni	≥ 80 %	Parere degli esperti	Diagnosi	Appropriatezza tempo intervento	Database amministrativi aziendali
---	--------	----------------------	----------	---------------------------------	-----------------------------------

1b. INDICATORI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
4. N. interventi chirurgici per tumore maligno del fegato	> 20 interventi/anno	Italian Society of surgery (SIC)	Trattamento chirurgico	Volumi di attività impattano sull'outcome	Database amministrativi aziendali
5. Mortalità a 90 giorni dall'intervento per tumore maligno del fegato stratificata per patologia	HCC<3% Colangioca<5%	Italian Society of surgery (SIC)	Trattamento chirurgico	Il valore dell'indicatore può differire tra aree territoriali e strutture per la diversa qualità delle cure, ma può essere imputabile anche alla eterogenea distribuzione di diversi fattori di rischio come ad esempio età, genere, comorbilità del paziente (case mix).	Database amministrativi aziendali
6. Percentuale di pazienti <70 anni con HCC avviati a centro Hub per valutazione trapianto di fegato	>10%	Parere degli esperti	Trattamento chirurgico	Valutazione del rischio di down-referral per trapianto di fegato	Database amministrativi aziendali dei centri Hub regionali di trapianto di fegato
7. Percentuale di pazienti con CCA con ittero sottoposti a PTBD/ERCP dopo discussione multidisciplinare con HUB	>90%	Parere degli esperti	Trattamento pre operatorio	Valutazione della appropriatezza nella gestione dell'ittero nel CCA	Database HUB / N. di pazienti con CCA + PTBD o ERCP / anno
8. % pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	< 10 %	Parere degli esperti	Trattamento chirurgico	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico	Database amministrativi aziendali

9.% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	< 10 %	Parere degli esperti	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico	Database amministrativi aziendali
10. Durata media degenza dopo l'intervento < 10 giorni	≥ 90%	Parere degli esperti	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico	Database amministrativi aziendali
11. N pazienti con HCC sottoposti a TACE che rispettano i criteri di eleggibilità	>90%	Linee guida multisocietarie italiane 2016	Trattamento locoregionale	Appropriatezza TACE	Data base aziendali

1c. INDICATORI TRATTAMENTO MEDICO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FORTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FORTE DATI
12. N. pazienti avviati a trattamento adiuvante (colagiocarcinoma)	>90 %	Linee guida AIOM	Trattamento	Indicatore di percorso	Database amministrativi aziendali
13. Data esame istologico e data invio a oncologia medica (HCC, Colangio)	< 30 giorni	Parere degli esperti	Trattamento	Indicatore di percorso	Database amministrativi aziendali

1d. INDICATORI DI TRATTAMENTO (FINE VITA)

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FORTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FORTE DATI
14.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia o altro trattamento oncologico nei 30 giorni prima del decesso	< 10%	Letteratura documento regionale	Fine vita	Appropriatezza setting di cura	Database cure palliative territorio

2. INDICATORI DI ESITO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
15. Sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi	> 15%	I numeri del cancro in Italia 2016 AIOM- AIRTUM	Sopravvivenza	Efficacia team multidisciplinare	Database amministrativi aziendali

ALLEGATI

Tabella 1

Pazienti appartenenti a categorie a rischio di sviluppo di HCC che devono essere sottoposti a sorveglianza Pazienti adulti a rischio di sviluppare HCC in cui la sorveglianza è raccomandata

- Cirrotici in classe A e B di Child-Pugh (evidenza 2b, forza della raccomandazione B),
- Cirrotici in classe C di Child-Pugh in lista trapianto (evidenza 5, forza della raccomandazione D),
- Pazienti non cirrotici con epatite cronica da HBV e portatori inattivi di HBV con viremia >2000 UI/ml (evidenza 3b, forza della raccomandazione B nei pazienti occidentali, evidenza 1b, forza della raccomandazione A per pazienti asiatici),
- Pazienti non cirrotici con epatite cronica da HCV e fibrosi \geq F3 Metavir (o \geq 10 kpa al Fibroscan[®]) (evidenza 5, forza della raccomandazione D in pazienti occidentali; evidenza 3b, forza della raccomandazione B in pazienti asiatici),
- Pazienti trattati con successo per epatite da HBV o HCV (viremia non determinabile) ma che appartenessero alle categorie di rischio precedentemente elencate prima di iniziare la terapia antivirale (evidenza 5, forza della raccomandazione D).

N.B.: la sorveglianza è raccomandata nei gruppi sopra elencati se non hanno controindicazioni a trattamenti radicali o palliativi efficaci.

ALLEGATO 1. SCHEDA RADIOLOGICA: GUIDA ALLA REFERTAZIONE

CHECK LIST dei reperti da valutare e riportare nel referto se patologici ESAME TC

Descrizione delle dimensioni, margini e struttura parenchimale del fegato e caratteristiche dell'enhancement arterioso (presenza di THAD), venoso e tardivo

Numero totale di lesioni e segmenti coinvolti.

Descrizione di ciascuna lesione (almeno delle 5 lesioni principali) secondo i seguenti criteri:

Morfologia:

- forma, margini,
- densità nella fase basale: omogenea/disomogenea, presenza di contenuto adiposo, ematico, calcificazioni,

- dimensioni,
(diametro massimo da memorizzare nella documentazione iconografica per scelta terapeutica o successivi controlli).

Caratteristiche dell'enhancement:

- wash-in (presenza / assenza e caratteristiche, es. omogeneo/disomogeneo),
- enhancement globulare periferico centripeto e progressivo (angioma),
- washout venoso/tardivo (presenza / assenza),
- enhancement progressivo tardivo non globulare (CCC),
- pseudocapsula (sì, no),
- noduli satelliti (<2cm dal tumore madre, sì/no).

Sede:

- segmento
- sottoglissoniana (sì/no)

Rapporti (contiguità o infiltrazione) con:

- strutture vascolari: arteriose o venose: vene sovraepatiche o rami portali (segnalare invasione vascolare),
- dotti biliari (segnalare eventuali dilatazioni segmentarie adiacenti alla lesione, sviluppo tumorale endobiliare),
- visceri contigui (colecisti, tratto intestinale: impronta, infiltrazione).

Presenza di varianti vascolari (valutazione nelle ricostruzioni MPR):

- arteriose: origine del tripode, arteria epatica comune e dx/sin e AMS,
- vene sovraepatiche sovrannumerarie,
- origine anomala delle diramazioni portali.

Pervietà dell'asse spleno-portale e delle diramazioni intraparenchimali ed in caso di trombosi descrivere localizzazione ed estensione (verifica AnnalsSurgicalOncology 2010, Shi J) e presenza dell'enhancement arterioso del trombo.

Presenza di circoli collaterali venosi: paraombelicale, periesofagei, perigastrici, perisplenici, shunt splenorenali.

Albero biliare: eventuale dilatazione e localizzazione.

Presenza e caratteristiche di linfadenomegalie (descrivere dimensioni sui due assi ortogonali per linfonodi >1cm). Presenza di ascite.

Diametro bipolare della milza.

Riportare Conclusioni diagnostiche riferite alle singole lesioni.

(specificando quali lesioni hanno caratteristiche tipiche per HCC; quali eventualmente avessero caratteristiche diagnostiche per lesioni non epatocellulari benigne, es. angioma, cisti semplice; per le restanti lesioni si potrebbe esprimere che siano sospette o non sicuramente benigne, ma senza formulare diagnosi di HCC laddove non ci siano le caratteristiche tipiche).

ESAME RM

Descrizione delle dimensioni, margini e struttura parenchimale del fegato

- segnale nelle sequenze T1 in e out phase: steatosi?
- Segnale nelle sequenze T2: presenza di ipointensità da accumulo di Fe.

Descrizione della /e lesione/i:

Morfologia:

- forma, margini,
- dimensioni (diametro maggiore da memorizzare nella documentazione iconografica per successivi controlli).

Segnali:

- T1 in e out phase: presenza di componente adiposa, ematica, glicogeno o metallica,
- T2±Fat Sat: iperintensità/ipointensità,
- DWI: restrizione del segnale (sì/no),
- T1 FS precontrasto (iper, iso, ipo).

Caratteristiche dell'enhancement:

- Wash-in arterioso (sì/no; da valutare anche segnale le sequenze sottratte),
- Wash-out venoso/tardivo,
- enhancement globulare periferico centripeto e progressivo (angioma),
- enhancement progressivo non globulare (CCC),
- pseudo capsula (sì/no),
- segnale in fase epatobiliare.

Sede:

- segmento
- sottoglissoniana (sì/no)

Rapporti (contiguità o infiltrazione) con:

- strutture vascolari: arteriose o venose: vene sovraepatiche o rami portali (segnalare invasione vascolare),
- dotti biliari (segnalare eventuali dilatazioni segmentarie adiacenti alla lesione, sviluppo tumorale endobiliare),
- visceri contigui (colecisti, tratto intestinale: impronta, infiltrazione).

Presenza di varianti vascolari (valutazione nelle ricostruzioni MPR):

- arteriose: origine del tripode, arteria epatica comune e dx/sin e AMS,
- vene sovraepatiche sovrannumerarie,
- origine anomala delle diramazioni portali.

Pervietà dell'asse spleno-portale e delle diramazioni intraparenchimali ed in caso di trombosi descrivere localizzazione ed estensione (verifica Annals Surgical Oncology 2010, Shi J) e presenza dell'enhancement arterioso del trombo.

Presenza di circoli collaterali venosi: paraombelicale, periesofagei, perigastrici, perisplenici, shunt splenorenali. Albero biliare: eventuale dilatazione e localizzazione.

Presenza e caratteristiche di linfadenomegalie (descrivere dimensioni sui due assi ortogonali per linfonodi >1cm). Presenza di ascite. Diametro bipolare della milza.

Riportare Conclusioni diagnostiche riferite alle singole lesioni (specificando quali lesioni hanno caratteristiche tipiche per HCC; quali eventualmente avessero caratteristiche diagnostiche per lesioni non epatocellulari benigne, es. angioma, cisti semplice; per le restanti lesioni si potrebbe esprimere che siano sospette o non sicuramente benigne, ma senza formulare diagnosi di HCC laddove non ci siano le caratteristiche tipiche).

ALLEGATO 2. CARATTERISTICHE CONTRASTOGRAFICHE DELLE LESIONI ALLE TECNICHE DI IMAGING

Con ipervascolarizzazione in fase arteriosa va inteso quando il grado di enhancement = segnale contrastografico è maggiore all'interno della lesione, in genere in modo globale, rispetto al parenchima circostante nella scansione ottenuta circa 10-40 secondi dopo l'iniezione di contrasto. Talora viene utilizzato il termine wash-in per intendersi la ipervascolarizzazione, ma tale definizione è meno precisa e non viene raccomandata. Qualora la ipervascolarizzazione non sia globale (tollerabile qualche disomogeneità) ma piuttosto sia limitato alla intera periferia l'aspetto va definito "periferico" o "a anello" (anglosassone "rimenhancement"), purchè non globulare.

Con wash-out si intende il passaggio della lesione a un livello di enhancement minore del parenchima circostante, purchè una qualche perfusione intranodulare si sia osservata nella fase precedente (cioè non una lesione del tutto sempre priva di contrasto che suggerisce l'assenza di tessuto vitale, come nelle lesioni unicamente liquide o necrotiche). La totale persistente assenza di perfusione non permette di definire l'aspetto di wash out. Il wash out si verifica successivamente alla fase arteriosa, quindi nella fase venosa o tardiva a TC o RM, mentre alla CEUS con esafluoruro di zolfo (SonoVue®) le fasi hanno un timing di acquisizione lievemente diverso (in relazione alla diversa cinetica dei mezzi di contrasto) e vengono definite per convenzione rispettivamente portale (fino ai 120 secondi) o tardiva.

Affinchè una indagine radiologica sia considerata sufficientemente adeguata ai fini della diagnosi di HCC su cirrosi essa deve includere: una valutazione prima dell'iniezione di mezzo di contrasto (con più scansioni in caso di RM), una valutazione durante la fase arteriosa di contrasto, una valutazione in fase venosa ed una valutazione in fase tardiva. Per i mezzi di contrasto a captazione epatobiliare per RM debbono essere acquisite anche scansioni successive a tempistiche diverse a seconda del mezzo di contrasto utilizzato (10 e 20 minuti oppure 120 minuti).

ALLEGATO 3. CLASSIFICAZIONE DELLA CIRROSI EPATICA CHILD-PUGH

Punteggio	1	2	3
Bilirubina totale	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
INR (tempo di protrombina)	INR <1.7	INR 1.7-2.3	INR >2.3
Albumina	>3.5 gr/dl	3.5-2.8 gr/dl	<2.8 gr/dl
Ascite clinica	Assente	Scarsa o ben controllata con terapia diuretica	Moderata/severa
Encefalopatia epatica	Assente	Lieve	Moderata/severa

ALLEGATO 4. FORMULA MELD

Il calcolo del MELD score è facilmente ricavabile nella pagina del sito www.fegatochirurgia.com inserendo i valori biochimici negli appositi campi dedicati.

ALLEGATO 5. TRATTAMENTO EZIOLOGICO DELLA MALATTIA SOTTOSTANTE POSITION PAPER MULTISOCIETARIO ITALIANO 2016

Per i pazienti con infezione da HBV con HCC il trattamento antivirale va prontamente iniziato con analoghi nucleot(s)idici per os, prima ancora di procedere al trattamento dell'HCC, e continuato indefinitivamente in quanto riduce il rischio di riacutizzazioni epatiche correlate al trattamento dell'HCC ed il rischio di peggioramento del compenso epatico e quindi dell'opportunità di terapie antitumorali successive.

Nel caso di infezioni da HCV, sebbene non vi sia una prova conclusiva che il successo della terapia antivirale dopo il trattamento curativo di HCC sia associato a un tasso ridotto di recidiva tumorale {Foster, 2016 #2680}, è comunque suggeribile trattare i pazienti che sono candidati idonei a terapia antivirale, dal momento che il successo di tale trattamento, anche se non prevenisse l'insorgenza di nuovi HCC, è associato a una stabilizzazione, e in alcuni casi a un miglioramento, della funzione epatica, facilitando pertanto la potenziale applicabilità di trattamenti curativi per HCC in caso di recidiva tumorale. Va tuttavia sottolineato che il reale effetto in questo contesto è parzialmente noto per trattamenti per HCV a base di interferone e ribavirina, mentre i dati per i nuovi antivirali diretti per HCV sono ancora da verificare estensivamente in questo specifico contesto.

La tempistica ottimale di inizio della terapia con antivirali diretti per HCV non è chiaramente definitiva. La normativa italiana prevede che non ci sia tumore attivo. Questa richiesta è ragionevole nell'ottica di un buon rapporto costo-efficacia ma può essere importante anche per evitare di dover sottoporre il paziente a nuovi trattamenti oncologici in corso di terapia antivirale che potrebbe dover essere sospesa in caso di complicazioni. Pertanto appare ragionevole confermare una risposta completa ai trattamenti chirurgici e locoregionali dopo approssimativamente 3-4 mesi dalla loro applicazione.

ALLEGATO 6. SCHEMI TERAPIA SISTEMICA HCC

Terapia per malattia avanzata	Sorafenib 800/die (2 cp da 200 mg due volte al giorno, continuativamente)
Terapia Malattia Avanzata 2° linea post sorafenib	Regorafenib 160/die (4 cp da 40 mg al giorno per tre settimane continue)

ALLEGATO 7. G8: STRUMENTO DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE GERIATRICA.

Destinatari: pazienti con diagnosi di neoplasia con età ≥ 70 aa (al momento dell'accoglienza)

Operatore alla compilazione: medico, infermiere o personale addestrato (al momento dell'accoglienza)

Note: Questo strumento di screening comprende 7 elementi di Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente.

Punteggio: score >14 pz non a rischio (invio al GIC); score ≤ 14 pz a rischio (consulenza Onco-Geriatria per valutazione se GIC o MMG/CP)

G8 Strumento di Screening			
	Domande	Possibili risposte	Punteggio
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione	
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso	
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce	
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici	
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23	
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: si 1: no	
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0, 5: ignoto 1: buono 2: ottimo	
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80	
	Punteggio Totale		

Bellera et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann. Oncol 2012, Aug 23(8):2166-72

ALLEGATO 8. SCHEMI TERAPIA SISTEMICA CA. VIE BILIARI

Terapia adiuvante	
Regimi standard	Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1-8-15 q28d per 6 cicli
	Capecitabina 1250 mg/m ² per osbid, gg.1-14 q21d per 8 cicli
	FU/LFA regime DeGramont 5-FU 400 ev mg/m ² g.1 q14d 5-FU 2400 ev, 2400 mg/m ² in infusione continua di 46h q14d LFA 200 mg/m ² ev, g.1 q14d
Casi selezionati	mFOLFOX6 (colangiocarcinomaextraepaticodistale e papilla di Vater) Oxaliplatino 85 mg/m ² ev, g.1q 14d 5-FU 400 ev mg/m ² g.1 q14d 5-FU 2400 ev, 2400 mg/m ² in infusione continua di 46h q14d LFA 200 mg/m ² ev, g.1 q14d
	Gemcitabina+ Cisplatino Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d Cisplatino 25 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d
	Gemcitabina+ Oxaliplatino (in pazienti non candidabili a cisplatino) Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1q14d Oxaliplatino100 mg/m ² ev, gg. 2 q14d
	Gemcitabina + Capecitabina Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d Capecitabina 1500 mg/m ² per os, gg.1-14 q21d
	Gemcitabina + Capecitabina (come sopra) x4 →RT+capecitabina (R1/N+) Capecitabina concomitante 1330 mg/m ² per oscontinuativa Radioterapia 45Gyai linfonodi locoregionali; 54 to 59.4 Gyal letto tumorale

Terapia per malattia avanzata	Gemcitabina + Cisplatino (regime di riferimento) Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d Cisplatino 25 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d
	Gemcitabina+ Oxaliplatino (in pazienti non candidabili a cisplatino) Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1q14d Oxaliplatino100 mg/m ² ev, gg. 2 q14d
	Gemcitabina + Capecitabina Capecitabina 1500 mg/m ² per os, gg.1-14 q21d Gemcitabina 1000 mg/m ² ev, gg.1-8 q21d
	mFOLFOX6(colangiocarcinomaextraepaticodistale e papilla di Vater, o linee successive alla prima se non progressione a cisplatino) Oxaliplatino 85 mg/m ² ev, g.1q 14d 5-FU 400 ev mg/m ² g.1 q14d 5-FU 2400 ev, 2400 mg/m ² in infusione continua di 46h q14d LFA 200 mg/m ² ev, g.1 q14d
	Gemcitabina (in pazientifragili) 1000 mg/m ² ev, gg.1-8-15 q28d
Terapia per malattia avanzata	Capecitabina (in pazientifragili o linee successive alla prima) 1250 mg/m ² per osbid, gg.1-14 q21d per 8 cicli
	FU/LFA regime DeGramont (in pazientifragili o linee successive alla prima) 5-FU 400 ev mg/m ² g.1 q14d 5-FU 2400 ev, 2400 mg/m ² in infusione continua di 46h q14d LFA 200 mg/m ² ev, g.1 q14d
	FOLFIRI Irinotecan 180 mg/m ² ev, g.1 q14d 5-FU 400 ev mg/m ² g.1 q14d 5-FU 2400 ev, 2400 mg/m ² in infusione continua di 46h q14d LFA 200 mg/m ² ev, g.1 q14d
	XELOX Oxaliplatino 130 mg/m ² ev, g.1 q21d Capecitabina 1000 mg/m ² per os bid, gg.1-14 q21d