



Linee guida

EPATOCARCINOMA

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



**Associazione italiana Gastroenterologi
& Endoscopisti Digestivi Ospedalieri**



**Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica**



**Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology**



**Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica**



Coordinatore	Bruno Daniele		UOC Oncologia – Ospedale del Mare - Napoli
Segretario	Anna Elisabetta Brunetti		SS Oncologia Medica – Ospedale di Castellaneta – Castellaneta (TA)
Estensori	Mauro Borzio	AIGO	UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ASST Melegnano e della Martesana, Cernusco sul Naviglio
	Francesco Fiore		Radiologia Interventistica - Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale" – Napoli
	Gennaro Daniele		Sperimentazioni cliniche - Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale" – Napoli
	Giuseppe Cabibbo	AISF	Unità di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.) – Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo
	Andrea Casadei Gardini		Oncologia Medica – Università di Modena e Reggio Emilia
	Gian Luca Grazi		Unità Operativa Chirurgia Epatobiliopancreatica – Istituto Tumori Regina Elena - Roma
	Lorenza Rimassa		Oncologia Medica - Humanitas Cancer Center - Rozzano (Milano)
	Francesco Dionisi	AIRO	U.O. Protonterapia, APSS Trento

Revisori	Francesco Perrone	AIOM	Sperimentazioni cliniche - Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
	Maria Guido	SIAPEC	Dipartimento di Medicina-DIMED, Unità di Patologia, Università di Padova
	Mario Scartozzi	AIOM	Scienze Mediche "M.Aresu" - Oncologia - A.O. Universitaria di Cagliari
	Marta Scorsetti	AIRO	U.O. Radioterapia e Radiochirurgia - Humanitas Cancer Center - Rozzano (Milano)
	Franco Trevisani	AISF	Scienze Mediche e Chirurgiche - Università - Bologna
	Gioacchino Leandro	AIGO	U.O.C. Gastroenterologia 1 - IRCCS "Saverio De Bellis" Castellana Grotte (Ba)
	Laura Romanini	SIRM	Direttore della UOC Radiologia - ASST Cremona
	Piero Luigi Giuliano	Infermiere	A.O.U. S. Luigi Gonzaga Orbassano

Indice

1.	Epidemiologia	8
1.1	Generalità.....	8
1.2	Incidenza.....	8
1.3	Mortalità	8
1.4	Sopravvivenza	8
1.5	Prevalenza.....	8
2.	Eziologia e prevenzione.....	9
3.	Screening e sorveglianza	10
4.	Politica di richiamo e diagnosi	13
5.	Stadiazione	17
5.1	Generalità.....	17
5.2	Inquadramento funzionale del paziente epatopatico.....	17
5.3	Sistemi di stadiazione	19
6.	Trattamento	21
6.1	Premessa	21
6.2	HCC limitato al fegato.....	21
6.2.1	Child-Pugh A.....	21
6.2.2	Child-Pugh B	34
6.2.3	Child-Pugh C	35
6.2.4	Trattamenti combinati.....	35
6.2.5	Terapie adiuvanti ed antivirali.....	35
6.3	HCC avanzato	36
6.3.1.	Child-Pugh A.....	36
6.3.2	Child-Pugh B e C.....	53
6.3.3.	Altri trattamenti sistemici.	56
6.4	Trattamento dell'HCC nel paziente non cirrotico	57
6.5	Follow-up.....	57
7.	Le cure palliative	60
8.	Figure	61
9.	Bibliografia	70

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certezza Globale delle Prove SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
D	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)

Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
-----------------------	--	---

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certezza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certezza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di

interesse per ciascuna raccomandazione (*vedi esempio sottostante*).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Mandalà, Dr. Santinami e Dr. Chiarion Sileni		

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

1. Epidemiologia

1.1 Generalità

Fonte dei dati sono i Registri Tumori disseminati sul territorio Italiano (“I numeri del cancro in Italia 2013” – AIRTUM). La percentuale di residenti monitorata da questi registri è maggiore nelle aree del Nord (NO 41%, NE 68% dei residenti monitorati), rispetto al Centro (26%) e al Sud (32%). I dati si riferiscono al totale delle diagnosi di tumori primitivi del fegato i cui codici includono:

- Carcinoma epatocellulare (79% dei tumori primitivi del fegato);
- Colangiocarcinoma (6%);
- Carcinoma (5%); - Adenocarcinoma (4%); - Tumore maligno (2%).

1.2 Incidenza

E' stata stimata nel 2018 la diagnosi di circa 12.800 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) in Italia, circa il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi: femmine di circa 2,2:1 [fonti AIRTUM 2018, https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/09/2018_NumeriCancro-operatori.pdf]. Tale dato risulta in decremento significativo nei maschi. Il Sud Italia si caratterizza per una più elevata incidenza e mortalità di HCC. Il Centro si caratterizza per l'incidenza più bassa. La differenza tra Nord e Sud può essere spiegata con la differente incidenza di infezione da virus epatitici ed in particolare da virus dell'epatite C (HCV). Sebbene, infatti, il virus dell'epatite B (HBV) sia un noto fattore patogenetico dell'HCC, il suo ruolo in Italia è mitigato dalla disponibilità di un vaccino efficace, sistematicamente somministrato a tutti i soggetti nati dal 1978 in poi.

1.3 Mortalità

L'HCC rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore nei maschi di qualsiasi età (7%), ma è al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni. A partire dai primi anni '90, la mortalità complessiva da HCC è in decremento, con un tasso annuale di decremento/annuo nei maschi dell'1,6% e nelle femmine dell'1,3%. La mortalità per HCC risulta più alta al Sud (22,5 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 8,8 nelle femmine), rispetto al Centro e al Nord.

1.4 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con HCC è del 20%. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/09/2018_NumeriCancro-operatori.pdf]. La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è circa il 10%

1.5 Prevalenza

Dal rapporto AIRTUM 2018 risulta che in Italia risiedono 33.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatocellulare, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1. La maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 45% entro i 2 anni, il 76% entro i 5 anni) in virtù della prognosi altamente sfavorevole della malattia. Tra gli ultrasessantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore rispetto ai 60-74enni (147/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-

59enni. Si osserva un gradiente di distribuzione della prevalenza fra le diverse aree del Paese: 49 e 45/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel NO e nel NE, 29 al centro e 37 al Sud.

2. Eziologia e prevenzione

L'epatite B e C rappresentano i principali fattori di rischio dell'HCC e sono responsabili di circa l'85% dei casi di HCC nel mondo, con una prevalenza dell'epatite B in Asia ed Africa e dell'epatite C in Giappone e nel mondo occidentale. Altre cause sono l'abuso di alcol, alcune malattie metaboliche ereditarie (emocromatosi e deficit di alfa-1-antitripsina) e la sindrome metabolica rappresentata da obesità, diabete, iperlipemia e ipertensione, che ha, come corrispondente patologia epatica, la malattia steatosica (NAFLD). La NAFLD rappresenta attualmente la più importante causa emergente di HCC negli USA e, più in generale, nei paesi industrializzati¹.

La cirrosi rappresenta il principale fattore di rischio di HCC, mentre cofattori di rischio di sviluppo di HCC su cirrosi sono: la coinfezione dei virus HBV ed HCV, il genotipo C dell'HBV, il genotipo 1b dell'HCV, la coinfezione da virus epatitici e virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV) valori di transaminasi costantemente e marcatamente elevati (oltre 5 volte i valori normali), il diabete. Rispetto alla popolazione generale, l'infezione da singolo virus epatitico eleva il rischio relativo di sviluppo di HCC di circa 20 volte, mentre la coinfezione HCV+HBV attivi produce un rischio relativo di circa 80 volte.

La prevenzione primaria dell'HCC si effettua attraverso la vaccinazione contro l'infezione da HBV, che è raccomandata in tutti i neonati e nelle popolazioni ad alto rischio² (**Livello di evidenza 2++**) e la messa in atto di politiche volte a ridurre il rischio di trasmissione interindividuale dei virus dell'epatite (campagne educazionali della popolazione e precauzioni volte a minimizzare il rischio di trasmissione iatrogena).

La terapia antivirale nei pazienti con epatite cronica da HBV e HCV è associata ad una diminuzione del tasso di progressione verso la cirrosi ed in qualche caso, alla regressione della fibrosi, e quindi dovrebbe considerarsi una misura di prevenzione efficace per il tumore. Nei pazienti con infezione cronica da HBV, tuttavia, l'HCC può anche svilupparsi su un quadro di epatite cronica, ed in questi pazienti il rischio di sviluppo di carcinoma epatico non è completamente abolito, nonostante il controllo della replicazione virale. Il raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR) mediante terapie *interferon-based* nei pazienti con cirrosi HCV correlata è associato a riduzione del rischio di mortalità fegato correlata, di scompenso e necessità di trapianto^{3,4}. I regimi *interferon-free* che utilizzano i nuovi antivirali ad azione diretta (direct acting antiviral - DAA) hanno rappresentato una straordinaria evoluzione del trattamento dell'epatite cronica C consentendo di ottenere una SVR in più del 95% dei pazienti in breve tempo e con modesti eventi avversi.

Se il tasso di SVR sembra essere costante fra i vari studi registrativi e la pratica clinica, l'impatto sulle complicanze della cirrosi non è ancora ben noto. Non esistono infatti, studi clinici randomizzati (RCT) verso pazienti non trattati sull'effetto dell'eradicazione di HCV con DAA in pazienti con malattia epatica avanzata. Per tale motivo, le informazioni sul rischio di prima insorgenza dell'HCC (HCC de novo o occurrence) derivano da studi di pratica clinica non controllati o studi di confronto con controlli storici. Una meta-analisi di tali studi ha mostrato che il trattamento con DAA, rispetto a quello con regime basato sull'IFN, non comporta un maggior rischio di sviluppo di HCC nei pazienti che abbiano ottenuto una SVR⁵. I principali limiti di questa analisi derivano dal disegno degli studi inclusi e dai confronti indiretti. Numerosi studi, retrospettivi non controllati^{6,7} e prospettici non controllati⁸ o controllati⁹ hanno inoltre dimostrato, su ampie coorti di pazienti, una riduzione del rischio di HCC e di mortalità globale nei pazienti che abbiano ottenuto una SVR rispetto ai non responsivi al trattamento con DAA. Rimane controverso il dato relativo ad una eventuale associazione temporale fra inizio terapia con DAA e occurrence di HCC, particolarmente in pazienti con noduli indeterminati prima dell'inizio della terapia¹⁰. Sulla base di questi dati, si evince che il rischio di occurrence dopo terapia con DAA si riduce significativamente dopo il raggiungimento di SVR, pur rimanendo presente. Per tale ragione i pazienti devono comunque proseguire i programmi di sorveglianza ecografica.

Altrettanto controversa, la valutazione del rischio di recurrence di HCC dopo trattamento con DAA. Infatti, nessuno degli studi clinici randomizzati controllati (RCT) che ha valutato l'efficacia dei DAA (-) includeva

pazienti con pregresso HCC^{11,12}.

Nel 2016, sono stati pubblicati due studi osservazionali che sollevavano un allarme riguardo a un possibile aumento del rischio di recidiva precoce di HCC dopo terapia con DAA^{13,14}. Tuttavia, entrambi gli studi, osservazionali e retrospettivi, sono caratterizzati da breve follow-up, un campione di pazienti modesto e presentano alcune debolezze metodologiche nell'analisi dei dati che limitano ampiamente la possibilità di trarre solide conclusioni dai loro risultati^{15,16}.

Successivamente, cinque studi, due dei quali retrospettivi^{17,18}, tre prospettici¹⁹⁻²¹, e due meta-analisi^{22,23} hanno concordemente rilevato che il rischio di recidiva di HCC dopo terapia con DAA è simile, se non inferiore, a quello dei controlli trattati con IFN o non trattati. Infine, non va dimenticata l'importanza del rischio di scompenso della cirrosi sottostante cruciale per la prognosi del paziente viremico e con HCC curato. Esso è infatti risultato essere il principale determinante della mortalità in questi pazienti²⁴. A tale proposito, un recente studio multicentrico ha confrontato una coorte italiana di 163 pazienti, trattati con DAA dopo risposta radiologica completa al trattamento dell'HCC, con 328 pazienti HCV viremici anch'essi con HCC in risposta completa al trattamento²⁵. Il confronto, effettuato dopo appaiamento dei casi con la tecnica del "propensity-score", ha dimostrato, per la prima volta, un vantaggio di sopravvivenza nei casi trattati con DAA rispetto ai non trattati (HR=0.39; 95% IC=0.17-0.91, p=0.03). Tale vantaggio è verosimilmente riconducibile all'effetto protettivo dei DAA sulla progressione della cirrosi, in quanto tra i due gruppi non sono state osservate differenze significative nel tasso di recidive di HCC (HR=0.70; 95% CI=0.44-1.13, p=0.15) o nelle modalità di trattamento della recidiva, bensì una significativa riduzione del tasso di scompenso nei pazienti trattati con DAA.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La vaccinazione universale dei neonati e delle popolazioni ad alto rischio contro l'infezione dell'epatite B è raccomandata per la prevenzione dello sviluppo dell'HCC	Positiva forte
D	I pazienti con epatite cronica HCV-correlata dovrebbero ricevere terapia con i DAA con l'obiettivo di migliorare e/o stabilizzare la funzionalità epatica, di ridurre il rischio di insorgenza di HCC e di mortalità	Positiva forte
D	I pazienti con cirrosi HCV correlata e pregresso HCC già sottoposto a terapie radicali dovrebbero ricevere terapia antivirale con DAA con l'obiettivo di ridurre il rischio di scompenso e di aumentare la sopravvivenza	Positiva forte

3. Screening e sorveglianza

L'HCC è una delle neoplasie le cui cause sono meglio definite e pertanto, almeno teoricamente, prevenibile. Inoltre, i dati epidemiologici mostrano chiaramente come siano da considerarsi a rischio i pazienti con cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, pazienti con infezione virale HCV-relata e fibrosi avanzata non trattati con antivirali (Metavir F3)²⁶ e alcuni sottogruppi di pazienti con infezione virale B (femmine asiatiche con età superiore a 40 anni e maschi asiatici con età superiore a 50 anni, con familiarità per epatocarcinoma anche se non cirrotici).

Sebbene vi siano ripetute evidenze che una quota rilevante di HCC associati a NAFLD insorga su fegato non-cirrotico, il rischio oncogenetico in pazienti con NAFLD senza cirrosi è troppo basso (incidenza annua < 1%)

per considerare la sorveglianza costo/efficace^{27,28}. In un recente studio di popolazione cooperativo europeo che ha preso in considerazione oltre 18 milioni di pazienti codificati nei vari registri nazionali come affetti da NAFLD/NASH, il diabete è risultato essere il fattore di rischio indipendente più importante per lo sviluppo di HCC (HR 2.3, 95% CI 1.9–2.78)²⁹. Se questi dati venissero confermati, il sottogruppo di pazienti con NAFLD/NASH e diabete (circa lo 0.01% della popolazione generale) dovrebbero essere considerati ad elevato rischio e il rapporto costo/efficacia di un programma di screening/sorveglianza potrebbe essere riconsiderato. In un altro studio di popolazione, basato sui dati del registro americano SEER, prendendo in considerazione pazienti cirrotici con codifica ICD-9 di NAFLD, gli autori hanno costruito un modello basato su alcuni predittori clinici e di laboratorio, con la stratificazione dei pazienti in 3 fasce di rischio (rischio calcolabile con un calcolatore in rete al sito www.hccrisk.com) in base all'incidenza annua di HCC: basso (< 1 %), medio (1.5–3%) e elevato (> 3%). Questo modello potrebbe rappresentare un utile strumento per la decisione se avviare o meno il paziente allo screening sorveglianza³⁰.

Negli ultimi anni sono poi emerse le due nuove categorie di pazienti cirrotici trattati con successo con farmaci antivirali. Sebbene in questi pazienti l'incidenza di HCC sia significativamente ridotta rispetto ai pazienti non-responsivi o non trattati, il rischio oncologico non è azzerato. Le linee guida europee consigliano di continuare a sorvegliare i pazienti con cirrosi HCV-relata e con SVR dopo terapia con DAAs (incidenza annua stimata > 1 %)^{31,32}, mentre il rischio residuo nei pazienti con cirrosi HBV-relata con persistente soppressione virologica con NUCs è troppo basso per consigliare una sorveglianza ecografica regolare³³. Grazie al miglioramento nella gestione delle complicanze della cirrosi epatica, in particolare di quelle connesse all'ipertensione portale, l'HCC è recentemente diventato la prima causa di morte nei pazienti con cirrosi epatica in fase compensata.

Il beneficio principale di un programma di screening oncologico, avendo a disposizione una possibilità terapeutica curativa, è quello della diagnosi precoce della neoplasia oggetto del programma. Nel setting dell'HCC questo obiettivo si intende raggiunto quando il tumore viene scoperto di piccole dimensioni (< 3 cm) e possibilmente singolo e comunque all'interno dei criteri di Milano e quindi trattabile con terapie curative (trapianto, resezione, ablazione).

E' stato stimato che, in presenza dei trattamenti attualmente disponibili, una sorveglianza periodica dei pazienti a rischio mediante ecografia del fegato per l'identificazione precoce dell'HCC produca un rapporto costo/beneficio soddisfacente quando l'incidenza di malattia nella popolazione sottoposta a sorveglianza superi l'1.5%³⁴. Esiste un solo studio prospettico randomizzato, di grandi dimensioni, condotto in pazienti cinesi con infezione cronica da HBV che riporta dati a favore della sorveglianza semestrale con ultrasonografia + dosaggio dell'alfa-fetoproteina, documentando una minore mortalità da HCC nei casi sottoposti a sorveglianza rispetto a quelli non sottoposti a tale pratica; questo avveniva nonostante un elevato tasso di non aderenza al programma di sorveglianza³⁵ (**Livello di evidenza 1+**). Va peraltro sottolineato come sia di fatto impossibile avere a disposizione in futuro altri studi prospettici randomizzati in cui i pazienti a rischio vengano randomizzati a ricevere o non ricevere la sorveglianza, soprattutto per la difficoltà da parte dei pazienti ad accettare tale randomizzazione³⁶. L'evidenza dell'efficacia della sorveglianza si basa in gran parte su studi osservazionali di coorte, alcuni dei quali italiani, che hanno fornito risultati in linea con quello asiatico anche nei pazienti con cirrosi (considerati a rischio per l'incidenza annuale di HCC attorno al 2-4%)³⁷⁻³⁹ (**Livello di evidenza 2++**). Da una recente meta-analisi (che include 47 studi e 15.158 pazienti cirrotici) è emerso come la sorveglianza si associ ad una aumentata quota di HCC diagnosticati in fase precoce (OR, 2.08; 95% CI, 1.80–2.37) e ad una aumentata quota di HCC passibili di terapie curative (OR, 2.24; 95% CI, 1.99–2.52). Inoltre la sorveglianza si associa ad un migliorato OS (OR 1.90; 95% CI, 1.67–2.17), con una sopravvivenza a 3 anni del 50.8% nei pazienti sottoposti a sorveglianza vs 27.9% nei pazienti non sorvegliati. Questi dati in favore della sorveglianza venivano confermati anche nel subset degli studi in cui il beneficio veniva aggiustato per il lead time bias⁴⁰. Non vi è indicazione a ridurre l'intervallo di sorveglianza a tre mesi, in quanto uno studio randomizzato multicentrico ha dimostrato che, rispetto alla sorveglianza semestrale, quella trimestrale non riduce la mortalità globale e non aumenta la percentuale di pazienti diagnosticati con un tumore ≤ 2 cm, aumentando invece il numero di risultati falsi positivi dell'ecografia di screening⁴¹. Esiste anche evidenza che, nel paziente cirrotico, una sorveglianza con

intervallo semestrale sia superiore a quella con intervallo annuale⁴² (**Livello di evidenza 2++**). E' quindi ragionevole derogare da tale raccomandazione solo se la funzione epatica è molto scaduta (paziente in classe Child-Pugh C e non eleggibile a trapianto di fegato) o sono molto compromesse le condizioni generali (performance status > 2 o comorbidità importanti a carico di altri organi), al punto da impedire qualsiasi trattamento radicale o palliativo di un eventuale HCC diagnosticato precocemente³⁹. In questo caso, dopo l'ecografia iniziale, a giudizio del clinico, si può soprassedere alla sorveglianza, a giudizio del clinico. L'età avanzata (oltre 70-75 anni) non è di per sé un motivo per non raccomandare la sorveglianza, in quanto essa non preclude l'accesso ai trattamenti dell'HCC e non ne peggiora il risultato⁴³ (**Livello di evidenza 2++**). Tutte le più importanti linee guida raccomandano l'impiego dell'ecografia standard come metodica di riferimento per lo screening e la sorveglianza. In una recente metaanalisi la sensibilità e specificità degli ultrasuoni nella diagnosi di HCC sono risultate essere 84% e 91% rispettivamente. Gli ultrasuoni sono però risultati essere meno performanti nella diagnosi dell'HCC precoce (sensibilità 47%, 95% CI, 33%-61%)⁴⁴. Va altresì ricordato come alcuni fattori legati alla costituzione fisica del paziente, quali l'obesità e il marcato meteorismo per esempio, e alla struttura del fegato: steatosi marcata o alterazioni dovute alla cirrosi avanzata rappresentino fattori limitanti l'accuratezza degli US, per questo sarebbe auspicabile che l'esame fosse eseguito da medici esperti in patologia epatica con apparecchiature di alto livello tecnologico. Altre metodiche di imaging come la TC o la RM non sono raccomandate come strumenti di screening in quanto più invasive (rischi legati all'esposizione radiante e all'utilizzo dei mdc a base di iodio o di gadolinio), meno accessibili della ecografia, time consuming, e molto più costose.

L'aggiunta del dosaggio periodico dell'alfa-fetoproteina alla sorveglianza ecografica rimane ancora oggetto di discussione, non aumenta in misura sostanziale (circa 6%) il tasso di riconoscimento dell'HCC in stadio precoce e peggiora il rapporto costo/efficacia della sorveglianza, aumentando il numero dei risultati falsi positivi⁴⁵ (**Livello di evidenza 2++**). Inoltre, non esiste alcuna "politica di richiamo" basata sui valori di alfa-fetoproteina come test di sorveglianza. Le linee guida europee sconsigliano pertanto l'impiego semestrale dell'alfa-fetoproteina come strumento di sorveglianza del paziente a rischio di HCC, salvo che in assenza di disponibilità dell'ecografia. Per contro, le linee guida americane nella loro ultima versione accettano la possibilità di utilizzare questo marcatore in associazione a US nei programmi di screening. Una recente metanalisi condotta su 32 studi con oltre 13.000 pazienti, riporta un incremento di sensibilità del 18% nella diagnosi dell'HCC precoce quando all'ecografia viene aggiunta la AFP (47% vs 65%) a fronte di una perdita di specificità attorno al 10%. Tuttavia i dati di questa metanalisi non permettono al momento nessuna conclusione essendo basati solo su studi osservazionali non-randomizzati con evidenti bias di selezione dei pazienti, differenti disegni dello studio, presenza di potenziali confondenti e, soprattutto, differenti cut-off di AFP impiegati⁴⁶. Tuttavia, questo marcatore mantiene la sua importanza come indicatore del rischio di sviluppo di HCC, in particolare quando utilizzato in senso longitudinale⁴⁷ e il suo dosaggio al momento del riscontro di una lesione focale epatica su cirrosi contribuisce all'inquadramento diagnostico e, soprattutto, prognostico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Tutti i pazienti con cirrosi epatica e funzione epatica soddisfacente (classe A e B di Child-Pugh) dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza semestrale con ecografia dell'addome superiore per la diagnosi precoce di HCC	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	L'alfa-fetoproteina è un indicatore di rischio di sviluppo di HCC, ma, per la ridotta sensibilità nei tumori di piccole dimensioni, non dovrebbe essere utilizzata come test di sorveglianza per mettere in moto le strategie di richiamo ed i frequenti risultati positivi che conseguono al suo uso peggiorano il rapporto costo/beneficio della sorveglianza semestrale rispetto alla sola ecografia	Negativa debole

4. Politica di richiamo e diagnosi

Per politica di richiamo si intende l'applicazione di tutte quelle metodiche, invasive o non invasive, finalizzate alla caratterizzazione oncologica di lesioni focali scoperte durante lo screening-sorveglianza nella popolazione a rischio.

Viene definita "lesione focale", una lesione che si rende evidente in quanto differente dal parenchima epatico circostante negli studi di imaging⁴⁸. Il percorso di cancerogenesi epatica in fegato cirrotico (90% dei casi) avviene a tappe. Le lesioni precancerose comprendono la displasia epatocellulare ed i foci displastici (visibili solo al microscopio) ed i noduli displastici che possono essere evidenziati macroscopicamente e con tecniche di imaging.

E' comunque importante caratterizzare la natura di un nodulo rilevato nel contesto di un fegato cirrotico⁴⁵. Esistono altri tipi di lesioni maligne, non epatocarcinomi, che possono insorgere su cirrosi, quali il colangiocarcinoma ed il linfoma epatico primitivo per esempio, ma tali neoplasie complessivamente non costituiscono più del 2-3% di tutti i nuovi noduli. Le metastasi epatiche da altri tumori sono molto più rare nel paziente cirrotico rispetto ai soggetti non cirrotici. Dal punto di vista istologico le trasformazioni che avvengono durante la cancerogenesi sono accompagnate in genere dalla progressiva formazione di vasi arteriosi anomali (neoangiogenesi tumorale) e riduzione progressiva della vascolarizzazione portale. Questo sbilanciamento fra le componenti del supporto vascolare fornisce all'HCC un peculiare comportamento nelle diverse fasi contrastografiche dopo mezzo di contrasto, che le metodiche di diagnostica per immagini sfruttano per caratterizzare con alto livello di accuratezza questa neoplasia, ovvero un incremento del segnale, o enhancement, della lesione in fase arteriosa rispetto al segnale basale e al parenchima circostante (denominato comunemente "ipervascolarizzazione arteriosa" o wash-in), seguito da una riduzione del segnale in fase venosa e/o tardiva (definito wash-out), tale da rendere la lesione moderatamente meno contrastata rispetto al parenchima. Queste alterazioni della vascolarizzazione vanno di pari passo con l'incremento dimensionale e il grado di differenziazione della neoplasia. Le metodiche radiologiche in grado di fornire informazioni circa il pattern vascolare delle lesioni epatiche sono la TC con mdc, la risonanza magnetica (RM) con mdc e la Ecografia con mdc (CEUS, Contrast Enhanced UltraSound). Queste metodiche di imaging sono raccomandate dalla totalità delle linee guida internazionali sia per la caratterizzazione delle lesioni nodulari scoperte durante la sorveglianza ecografica nel cirrotico che per una corretta stadiazione oncologica, necessaria per definire la prognosi e la migliore terapia possibile, qualora si confermasse la malignità della lesione. La RM viene oggi considerata la metodica radiologica dotata di maggiore accuratezza diagnostica nella identificazione e caratterizzazione di noduli di piccole dimensioni (1-2 cm) e pertanto dovrebbe essere la metodica di imaging panoramica da utilizzare sin dall'inizio del percorso diagnostico (**Livello di evidenza 2+**)⁵⁰ dopo l'identificazione della lesione nodulare alla ecografia di screening. In presenza di comportamento dell'enhancement tipico (wash-in seguito da wash-out) come raccomandato dalle Linee guida EASL/AASLD, un nodulo >10 mm comparso in fegato cirrotico può essere caratterizzato come HCC con un altissimo grado di confidenza, pertanto viene accettata una diagnosi "non invasiva" di malignità senza necessità di conferma biotica. Un pattern vascolare tipico viene osservato in circa il 75% dei noduli di HCC di 2-3 cm e in oltre il 90% dei noduli maggiori di 3 cm⁵¹ (**Livello di**

evidenza 2++). Nel caso invece di una lesione focale con pattern atipico (circa il 30-60% dei noduli tra 1 e 2 cm ha un comportamento dell'enhancement dubbio o non conclusivo: enhancement arterioso non seguito da washout o mancato enhancement arterioso) le linee guida raccomandano l'esecuzione di una seconda metodica: RM, TC o CEUS. Solo in caso di persistenza di comportamento contrastografico dubbio al secondo esame contrastografico si raccomanda l'esecuzione della biopsia, se tecnicamente non difficoltosa. Questa strategia sequenziale con l'utilizzo dei criteri EASL/AASLD ha dimostrato una sensibilità per diagnosi del piccolo (1-2 cm) HCC del 62-66% ed una specificità del 100%^{52,53} (**Livello di evidenza 2++**). Gli HCC con pattern vascolare atipico sono per lo più tumori ben differenziati (G1) e per lo più si dimostrano ipovascolari (senza enhancement in fase arteriosa) a causa dell'ancora non completa neovascolarizzazione arteriosa⁵⁴. In caso di negatività per malignità dopo un campionamento istologico corretto (biopsia intra ed extralesionale) di un nodulo incidentale va considerata la possibilità di "falso negativo" dovuto, oltre al possibile errore di campionamento (circa 30%), anche al fatto che, come detto, spesso trattasi di HCC ben differenziati⁵⁵. In questi casi è suggerita la ripetizione della biopsia. Un secondo campionamento istologico riduce il rischio di falso negativo a meno del 10%⁵⁶. Nel gruppo dei noduli indeterminati/atipici di dimensioni < 2 cm non sono compresi solo gli HCC ipovascolari ma anche la stragrande maggioranza dei noduli rigenerativi e displastici. I noduli displastici sono attualmente classificati come displastici a basso o ad alto grado, questi ultimi considerati i veri precursori dell'HCC maturo⁵⁷. Il riscontro durante lo screening-sorveglianza di noduli con assenza di un pattern vascolare tipico rappresenta quindi un problema clinico-gestionale di particolare difficoltà e la loro corretta caratterizzazione riveste enorme importanza soprattutto dal punto di vista terapeutico, in particolare nel setting resettivo e trapiantologico. La diagnosi differenziale tra HCC ipovascolari e noduli displastici, in particolare quelli di alto grado, può essere particolarmente difficile. La biopsia consente la valutazione sia delle caratteristiche architetturali della lesione sia del più specifico dettaglio citologico ed è dunque superiore alla citologia agoaspirativa e, come tale, è da preferirsi a quest'ultima. Un campionamento intra- ed extralesionale è raccomandato al fine di fornire all'anatomopatologo il maggior numero possibile di elementi per una corretta diagnosi finale. La diagnosi differenziale tra displasia di alto grado ed HCC ben differenziato è spesso difficile e complessa anche per patologi esperti nel campo delle lesioni focali epatiche. E' raccomandato l'utilizzo di marcatori immunoistochimici (CD34, GPC3, HSP70) e GS) per aumentare la accuratezza diagnostica^{58,59} (**Livello di evidenza 3**). Nuovi pannelli di marcatori di malignità (PCNA, IGF2 e clusterina) potrebbero risultare utili nella diagnosi differenziale fra HCC, adenoma, iperplasia nodulare focale e nodulo rigenerativo⁶⁰, ma sono richieste ulteriori validazioni prima di proporre il loro impiego nella pratica clinica.

L'introduzione in RM dei mezzi di contrasto (mdc) "epatobiliari" (Gd-EOB-DTPA, Primovist® e Gd-BOPTA, MultiHance®) ha rappresentato una importante innovazione nel campo della diagnostica dei piccoli noduli riscontrati in corso di sorveglianza ecografica nella cirrosi. Questi mezzi di contrasto permettono, oltre allo studio del pattern vascolare, anche lo studio funzionale nella fase epatobiliare (dopo 20' con Gd-EOB e 90' con Gd-BOPTA), in cui gli epatociti con funzionalità conservata mostrano captazione del mezzo di contrasto (parenchima iperintenso) e le lesioni maligne sono chiaramente evidenti come ipointense per l'incapacità delle cellule neoplastiche ad accumulare il mezzo di contrasto. Per contro, i noduli displastici nella maggior parte dei casi tendono a rimanere isointensi in fase epatobiliare in quanto ancora in grado di captare e eliminare correttamente il mezzo di contrasto⁶¹. L'utilizzo dei mezzi di contrasto epatobiliari ha quindi le potenzialità di meglio caratterizzare lesioni a differente grado di differenziazione neoplastica rispetto ai mezzi di contrasto con la sola fase vascolare (o extracellulari)^{62,63}. Uno studio retrospettivo condotto su una casistica di 111 piccoli noduli (≤ 2 cm) istologicamente caratterizzati con comportamento vascolare atipico ha dimostrato come l'impiego del Gd-EOB fosse in grado di distinguere correttamente l'HCC precoce dai noduli premaligni nel 97% dei casi con una specificità del 100% per malignità quando all'ipointensità in fase epatobiliare si associava un wash-in in fase arteriosa. In questo studio tutti i noduli non-maligni e classificati come displastici a basso o ad alto grado dimostravano una iso-iperintensità in fase epatobiliare⁶⁴. Tuttavia, il reale potenziale diagnostico della RM con mdc epatobiliari rimane ancora da stabilire. In due metaanalisi recentemente pubblicate^{65,66} la RM con mdc epatobiliare ha dimostrato una sensibilità superiore alla TC dinamica (80%-91.9% vs 63%-71.3%) e alla RM con mdc extracellulari (87%-90.7% vs 74%-82%) per la diagnosi di HCC in pazienti con epatopatia cronica. Va comunque sottolineato come tutti gli studi inseriti fossero retrospettivi, con differenti criteri di inclusione e disomogenei

per i gold standards utilizzati. Per contro, l'unico studio prospettico di confronto tra RM con mdc extracellulari e RM con mdc epatobiliari per la diagnosi di HCC in noduli ≤ 2 cm in cirrosi sottoposti a sorveglianza, non ha confermato la superiorità diagnostica della RM con Gd-EOB⁶⁷.

A tutt'oggi, le linee guida europee e americane, a differenza di quelle asiatiche, non raccomandano l'impiego di questi mdc nell'imaging RM in prima linea nell'algoritmo diagnostico "non-invasivo" in quanto la ipointensità in fase epatobiliare non è esclusiva delle lesioni maligne.

Sulla base della bassa probabilità "a priori" che un nodulo <10 mm sia maligno, e del fatto che l'HCC di queste dimensioni ha quasi sempre una crescita locale espansiva, senza formazione di noduli satelliti o invasione micro vascolare, si raccomanda l'inizio degli accertamenti contrastografici solo quando il diametro di un nodulo di nuovo riscontro abbia superato il diametro di 10 mm. Al di sotto di tale soglia, si raccomanda solo un monitoraggio trimestrale con la tecnica che ha consentito di identificare il nodulo stesso (in genere l'ecografia). Questo comportamento "attendistico" è giustificato da quanto detto sopra, dalla difficoltà di eseguire una biopsia su noduli così piccoli (con conseguente rischio molto elevato di risultati falsi negativi) e dalla difficoltà di caratterizzazione istopatologica del materiale prelevato da queste lesioni che, anche se maligne, sono quasi sempre ben differenziate; infine, l'eventuale ritardo diagnostico di 3 mesi non sembra avere alcuna ricaduta clinica peggiorativa nel caso di noduli di queste dimensioni, dal momento che la comparsa di lesioni satelliti e di invasione microvascolare, che possono compromettere un trattamento radicale, si osserva a partire da dimensioni $>1.5-2$ cm⁵⁴ (**Livello di evidenza 3**). Se nel follow up non vi è incremento dimensionale per 2 anni si può tornare a ripetere l'ecografia secondo programmi di sorveglianza standard.

Nel 2011 l'American College of Radiology (ACR), in analogia a quanto fatto per altre patologie oncologiche, ha prodotto un sistema di refertazione dei noduli epatici (LI-RADS, Liver Imaging Reporting and Data System) finalizzato a fornire una terminologia il più precisa possibile per uniformare la descrizione e l'interpretazione delle immagini ottenute con TC o RMN con mezzo di contrasto delle lesioni scoperte nella cirrosi. Secondo il sistema LI-RADS, noduli diagnosticati in pazienti a rischio di sviluppo di HCC (pazienti cirrotici sottoposti a screening-sorveglianza) vengono categorizzati come sicuramente benigni (LR-1), probabilmente benigni (LR-2), con probabilità intermedia di essere HCC (LR-3), probabilmente HCC (LR-4) e sicuramente HCC (LR-5). Il Sistema CT/MR LI-RADS fornisce non solo i criteri maggiori necessari per la categorizzazione di una lesione come LR-5, ma anche criteri minori e ancillari di aiuto al radiologo per l'orientamento diagnostico e le raccomandazioni riguardanti la gestione clinica delle lesioni come il ricorso alla biopsia epatica o ad un follow-up accorciato. Vengono inoltre specificati i requisiti minimi richiesti riguardanti gli aspetti procedurali e tecnologici per un corretto utilizzo della TC e della RMN sia con mdc extracellulari che epatobiliari. Nella versione aggiornata del 2018, per rispondere ad una pressante necessità di uniformarsi ai criteri adottati dall'agenzia regolatoria dei trapianti di fegato americana UNOS-OPTN (United Network Organ Sharing-Organ Procurement and Transplantation Network) e per essere congruenti con i criteri EASL/AASLD, il Sistema LI-RADS accetta una diagnosi LR-5 senza conferma istologica per noduli con wash-in (diffuso, non a cercine) >10 mm se vi è presenza di wash-out (diffuso non periferico) o crescita del nodulo ($> 50\%$ in ≤ 6 mesi) ([https://www.arc.org/Clinical Resources/ Reporting-and-Data-System/LI-RADSv2018](https://www.arc.org/ClinicalResources/Reporting-and-Data-System/LI-RADSv2018)) Sebbene questi criteri necessitino ancora di una validazione prospettica su casistiche ben selezionate e con gold standard di riferimento ineccepibili, essi sono tutt'ora inseriti nell'algoritmo diagnostico delle linee guida AASLD del 2018⁶⁸ e inserite nel referto strutturato DICOM proposto dalla SIRM.

Nel 2017 l'ACR ha pubblicato il documento CEUS LI-RADS contenente i criteri maggiori, minori e ancillari per la categorizzazione delle lesioni scoperte in soggetti a rischio per HCC e studiate con la CEUS. ([https://www.arc.org/...and.../LI-RADS/CEUS-LI-RADS v2017](https://www.arc.org/...and.../LI-RADS/CEUS-LI-RADS-v2017)).

Il sistema CEUS LI-RADS mantiene la stessa categorizzazione delle lesioni da LR-1 a LR-5 a seconda del grado di probabilità di essere o meno maligne. Punto di forza della versione riguardante la CEUS è la corretta interpretazione del tempo di comparsa del wash out rispetto al bolo di contrasto: precoce ($< 60'$) e marcato caratterizza lesioni maligne non HCC, incluso il colangiocarcinoma intraepatico (LR-M); tardivo ($> 60'$, generalmente dopo 120') e lieve-moderato è tipico dell'HCC (LR-5). Secondo i criteri CEUS LI-RADS un nodulo ≥ 10 mm con wash in diffuso e wash out (non periferico) tardivo anche se lieve e sfumato viene

categorizzato LR-5 e non necessita di conferma istologica. I criteri CEUS LI-RADS sono stati di recente validati in una serie di 1006 lesioni scoperte in cirrosi, istologicamente caratterizzate e studiate con la CEUS. Applicando i criteri CEUS LI-RADS il 58.5 % degli HCC erano correttamente classificati come LR5 con un PPV del 98.5% e una specificità del 97%. Dato ancora più rilevante dello studio era che nessun colangiocarcinoma veniva erroneamente interpretato come HCC⁶⁹. Queste evidenze forniscono ulteriore supporto alla decisione di reinserire la CEUS tra le metodiche di imaging dinamico negli algoritmi diagnostici non-invasivi per l'HCC. Indipendentemente da quale sarà in futuro il ruolo del sistema LI-RADS, sia CT/MR che CEUS, all'interno delle linee guida, esso rappresenta senza dubbio un utile "navigatore" radiologico nella diagnostica delle lesioni epatiche nella pratica clinica.

Prima di qualsiasi trattamento va eseguita una corretta stadiazione dell'HCC, ricercando eventuali ulteriori noduli, valutando i rapporti con le strutture vascolari e biliari e gli organi adiacenti, la presenza di trombosi portale per esempio. È importante sottolineare di nuovo come l'ecografia convenzionale da sola non sia adatta alla stadiazione perché la sua sensibilità non è particolarmente elevata, essendo solo del 40-70% per lesioni di 0.5-2 cm. Analogamente, la CEUS non va impiegata per la stadiazione dell'HCC, dal momento che non è panoramica e permette di effettuare solo valutazioni mirate delle lesioni focali riscontrate alla ecografia basale e soffre degli stessi limiti noti dell'indagine ecografica. Pertanto, la valutazione dell'estensione intraepatica dell'HCC va effettuata con le tecniche contrastografiche "panoramiche", TC e RM che, tuttavia, non sono equivalenti. La RM – particolarmente con l'impiego di mezzi di contrasto epatobiliari – risulta superiore alla TC nell'identificazione di piccole lesioni <2 cm di diametro⁷¹. Pragmaticamente, la RM è da preferirsi quando il riscontro di un ulteriore piccolo nodulo può modificare la scelta terapeutica, mentre la TC (estesa al torace e con studio con algoritmo per osso dei segmenti scheletrici compresi nello studio) può rappresentare la tecnica stadiativa di prima scelta nel tumore in stadio avanzato, condizione nella quale la frequenza di metastasi extraepatiche è assai più alta e, quindi, lo studio del torace diventa imprescindibile.

Da quanto detto si raccomanda che l'inquadramento diagnostico (radiologico e/o istologico) dei noduli su cirrosi venga sempre effettuato da specialisti con grande esperienza nella patologia focale epatica e che il paziente venga gestito in un contesto di collaborazione multidisciplinare dedicata⁷² (**Livello di evidenza 4**).

L'alfa-fetoproteina è il marcatore sierico dell'HCC più utilizzato. Poiché il suo valore può aumentare anche in condizioni di citonecrosi epatica con rigenerazione, alcune linee guida suggerivano di impiegare, come limite diagnostico valori di AFP di 200 ng/dl, associati all'imaging tipico. Tuttavia, l'alfa-fetoproteina non viene più raccomandata come test diagnostico sia per la bassa sensibilità di tale soglia (circa 20%) soprattutto in caso di noduli di piccole dimensioni, sia per la scarsa specificità se si impiegano limiti più bassi (ad esempio >20 ng/dl). Pertanto, la diagnosi di HCC si basa sul riscontro di un quadro di imaging tipico di malignità in fegato cirrotico o sul rilievo istologico.

Valori elevati di alfa-fetoproteina hanno un preciso significato prognostico negativo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I noduli ≥ 10 mm riscontrati all'ecografia (durante sorveglianza o alla diagnosi di cirrosi) vanno considerati altamente sospetti per HCC e debbono essere caratterizzati con RM / TC con mezzo di contrasto o con CEUS per una diagnosi non invasiva di HCC. Se non si raggiunge una diagnosi di certezza con le metodiche d'imaging il nodulo deve essere sottoposto a biopsia ecoguidata.	Positiva forte
D	Qualora la biopsia non sia tecnicamente eseguibile o non risulti diagnostica per HCC, il nodulo dovrebbe essere monitorato trimestralmente con l'ecografia e rivalutato periodicamente con RM, TC o CEUS, sottoponendolo nuovamente a biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, o comparsa di un nuovo nodulo.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I noduli ≤ 10 mm dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio trimestrale delle dimensioni ogni tre mesi, fino all'eventuale superamento della soglia di 10 mm. Se dopo due anni il nodulo è rimasto immutato, si può tornare alla sorveglianza semestrale.	Positiva debole
D	La presenza di un nodulo epatico al di fuori del contesto di cirrosi richiede sempre una caratterizzazione istologica.	Positiva forte
D	La citologia agoaspirativa non dovrebbe essere impiegata per la caratterizzazione di un nodulo epatico in fegato cirrotico – specialmente in caso di noduli ≤ 3 cm di diametro – perché non consente la valutazione delle caratteristiche architetturali fondamentali per la diagnosi di HCC ben differenziato.	Negativa forte

5. Stadiazione

5.1 Generalità

In Italia, la maggior parte dei casi di HCC insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica, che presentano un grado variabile di insufficienza epatica. Pertanto, la prognosi dei pazienti con HCC è condizionata non solo dalla estensione della neoplasia, ma anche dalla residua funzione epatica. Questo spiega perché i sistemi di stadiazione che prendono in considerazione solo la funzione epatica (Child-Pugh) o solo l'estensione della neoplasia (TNM) non permettono di ottenere indicazioni prognostiche soddisfacenti nei pazienti con HCC.

5.2 Inquadramento funzionale del paziente epatopatico

Una corretta valutazione della cirrosi e della funzione epatica residua è fondamentale non solo ai fini prognostici, ma anche per evitare che il trattamento del tumore comporti un danneggiamento della funzione epatica tale da compromettere i potenziali vantaggi dell'azione antineoplastica o finanche ridurre le aspettative di vita rispetto alla storia naturale.

Molto sommariamente, la funzione epatica è costituita da una funzione sintetica e da una di emuntorio e quasi tutti i sistemi di gradazione della severità dell'insufficienza epatica tengono in conto parametri che esprimono l'una e l'altra funzione. Tra i parametri che esprimono la funzione sintetica, i più informativi sono i livelli plasmatici di albumina, il tempo di protrombina o INR (in quanto il fegato è la più importante sede di sintesi dei fattori della coagulazione), il colesterolo e le colinesterasi. Il deficit protidosintetico contribuisce anche alla condizione di malnutrizione che spesso compare nelle fasi intermedio/avanzate. Tra le variabili che esprimono un deficit depurativo e metabolico, sono più fortemente informative la bilirubina, in particolare la forma diretta, ed in seconda misura i livelli di ammoniemia. Inoltre, il fegato viene a trovarsi tra il distretto venoso spleno-mesenterico-portale ed il distretto cavale e pertanto, in corso di cirrosi, si verifica un aumento della pressione nel sistema a monte, cioè in quello spleno-mesenterico-portale. Tale aumento di pressione venosa, denominato ipertensione portale, è alla base della splenomegalia (con conseguente ipersplenismo; piastrinopenia, anemia e leucopenia) e determina complicanze severe quali lo scompenso ascitico o l'emorragia da varici esofago-gastriche o da gastropatia congestizia e contribuisce alla genesi dell'encefalopatia porto-sistemica.

L'ipertensione portale determina anche un disturbo circolatorio generalizzato che, di solito, diviene clinicamente evidente solo nella fase di scompenso ascitico, il cui distretto di maggior rilievo clinico è quello renale, ove si realizza vasocostrizione arteriosa con conseguente ritenzione idrosalina. Le conseguenze cliniche sono edemi ed ascite, iponatremia e, nella fase più avanzata, insufficienza renale manifesta (sindrome epato-renale). I sistemi di classificazione della gravità dell'insufficienza epatica tengono conto, con scelta e peso variabile, dei diversi parametri elencati sopra. Il sistema più largamente utilizzato ed incluso in pressoché tutti i sistemi di stadiazione è la classificazione di Child-Pugh, che include 5 variabili, ciascuna categorizzata in modo da produrre un punteggio da 1 a 3 punti, per un totale complessivo che può oscillare tra 5 e 15 punti (da meno al più grave, vedi Tabella 1). I punteggi vengono poi categorizzati in tre classi di gravità crescente, A-B-C. In particolare punteggio 5-6 = classe A, 7-8-9 = classe B, 10-15 classe C⁷³ (**Livello di evidenza 4**).

La classe C definisce pazienti estremamente gravi con prognosi infausta a breve termine per la sola insufficienza epatica, la cui sopravvivenza ad un anno è inferiore al 50% e a due anni poco superiore al 35%. Per questi pazienti va considerata immediatamente l'ipotesi trapianto di fegato se rispettano i criteri di eleggibilità per tale opzione. In linea generale, questi pazienti non sono eleggibili per nessun trattamento oncologico, in quanto qualsiasi sofferenza funzionale epatica li metterebbe a rischio di morte per progressione dell'insufficienza epatica senza produrre benefici di sopravvivenza.

La classe A definisce i pazienti con buona funzione epatica residua. In genere non vi sono importanti compromissioni del performance status e la storia naturale della cirrosi consente una sopravvivenza a due anni attorno al 90%. Per questi pazienti vanno prese in considerazione potenzialmente tutte le terapie oncologiche disponibili per l'HCC, valutate caso per caso.

La classe B definisce una condizione intermedia ed è particolarmente eterogenea. Può quindi comprendere sia pazienti già severamente compromessi con importante scompenso ascitico o ittero sia pazienti con funzione epatica ancora discretamente conservata. Anche per questi pazienti va considerata comunque subito l'ipotesi trapianto di fegato. Se non trapiantabili, possono essere suscettibili di altre terapie, ma la scelta deve essere molto oculata, individualizzata e assolutamente gestita all'interno di un team multidisciplinare, per il rischio di causare con il trattamento un'insufficienza epatica irreversibile.

Alternativamente al sistema di Child-Pugh, sono utilizzabili il Model for End-stage Liver Disease (MELD) o l'Albumina-Bilirubina (ALBI) score^{74,75}. Tutti questi sistemi hanno alcuni limiti, ma l'informazione che forniscono per distinguere i pazienti con funzione epatica conservata da quelli con epatopatia avanzata è cruciale in termini prognostici e di scelta terapeutica.

Poiché i trattamenti oncologici dell'HCC possono determinare variazioni, almeno temporanee, della pressione portale, ogni paziente con HCC su cirrosi dovrebbe essere sottoposto prima dell'inizio della terapia oncologica ad esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per la ricerca di segni di ipertensione portale e per la gradazione del rischio di sanguinamento da varici. Il riscontro di varici esofagee e/o di splenomegalia con conta piastrinica $<100 \times 10^9$ /L, o un gradiente veno-epatico >10 mmHg indicano la presenza di una ipertensione portale "clinicamente significativa" (IPCS), informazione anch'essa utile in termini prognostici e gestionali. La presenza di IPCS può essere esclusa in modo non invasivo utilizzando i criteri di Baveno VI (conta piastrinica $>150 \times 10^9$ /L o una "rigidità" epatica all'elastografia <20 kPa⁷⁶).

In caso di varici esofagee ad elevato rischio di rottura va infatti iniziato un trattamento di profilassi del sanguinamento (mediante betabloccanti o legatura elastica delle varici fino ad eradicazione)^{77,78} (**Livello di evidenza 2+**).

Nella gestione del trattamento del paziente con HCC non bisogna considerare solo il livello di funzione epatica, ma anche l'eventuale trattamento della causa dell'epatopatia. Oggi esistono numerosi farmaci per il trattamento dell'infezione da HBV in stadio cirrotico, della categoria degli analoghi nucleot(s)idici. Il paziente con cirrosi da virus HBV replicante (testimoniata dalla presenza di DNA virale nel sangue), complicata da HCC, deve essere trattato da subito con terapia antivirale per HBV, specialmente in previsione di trattamenti oncologici⁷⁹. (**Livello di evidenza 1+**). Per la gestione di tale terapia, per la quale esistono linee guida dedicate, è necessario il supporto di un epatologo.

Come precedentemente descritto, nei pazienti HCV viremici in risposta radiologica completa dopo il trattamento dell'HCC, la terapia con DAA migliora la sopravvivenza, attraverso la riduzione del rischio di

scompenso della malattia cronica di fegato^{80,81,17} (**Livello di evidenza 1+**). Anche tale terapia richiede il contributo dell'epatologo di riferimento.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il grado di disfunzione epatica del paziente cirrotico con HCC deve essere definito prima di ogni decisione terapeutica. La stadiazione di Child-Pugh è lo standard di riferimento per la valutazione della cirrosi.	Positiva forte
B	Tutti i pazienti con HCC insorto su cirrosi devono essere sottoposti ad una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) prima del trattamento. √ L'EGDS dovrebbe essere stata eseguita non oltre 12 mesi prima del trattamento dell'HCC e dovrebbe essere ripetuta se si è verificata, nel frattempo, trombosi portale. √ Nei casi di varici a rischio elevato di rottura è indicata la profilassi del sanguinamento con betabloccanti e/o legatura elastica.	Positiva forte
A	Nei pazienti con infezione da HBV viremici (ricerca dell'HBV-DNA positiva) è indicata una terapia con analoghi nucleot(s)idici secondo le indicazioni delle linee guida specifiche.	Positiva forte
A	Nei pazienti con infezione da HCV viremici (ricerca dell'HCV-RNA positiva), sottoposti a terapia radicale dell'HCC, vi è indicazione alla terapia antivirale, secondo le raccomandazioni previste nelle specifiche linee guida.	Positiva forte

Tabella 1. Classificazione della cirrosi epatica secondo 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

5.3 Sistemi di stadiazione

Prima di procedere alla scelta del trattamento dell'HCC è sempre necessaria un'adeguata stadiazione. Nel caso dell'HCC su cirrosi non esiste un unico sistema universalmente applicato, come al contrario accade con il TNM per la maggior parte dei tumori solidi. La stadiazione TNM non considera il grado della funzione epatica che rappresenta un parametro indispensabile ai fini prognostici e di scelta del trattamento.

Pertanto, sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione. La maggior parte di questi sistemi hanno solo una valenza prognostica e, tra questi, il CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) score (Tabelle 2 e 3)⁸² è quello maggiormente studiato e validato in diverse popolazioni (**Livello di evidenza 2++**).

L'algoritmo BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer), che fornisce anche un'indicazione terapeutica di prima scelta per ogni stadio, è il più utilizzato nel mondo occidentale (Tabella 4)⁸³ (**Livello di evidenza 2+**). Inoltre, è accettato per la stratificazione dei pazienti nel disegno dei trial clinici⁸⁴. La stretta dipendenza fra stadio e trattamento indicato e la differenza con il trattamento effettivamente eseguito è verosimilmente una delle ragioni che porta con grande difficoltà a confrontare l'abilità predittiva dei differenti sistemi prognostici esistenti. Differenti performance predittive della sopravvivenza fra differenti score prognostici possono, infatti, essere correlate anche alle inevitabili variazioni di trattamento (più o meno radicale) che possono osservarsi negli studi da cui i nuovi score vengono generati. In tal senso, è bene ricordare, che non esistono RCTs che valutino come endpoint la sopravvivenza confrontando differenti sistemi di stadiazione, e che i confronti tra gli stessi derivano sempre da studi di coorte retrospettivi o prospettici.

Recentemente, è stato generato il sistema ITA.LIC.A^{85,86}, validato su popolazioni diverse etnicamente e per eziologia del tumore (italiana e taiwanese), ha dimostrato di possedere la migliore accuratezza prognostica fra i sistemi più usati. Inoltre, esso propone, per ogni stadio, alternative terapeutiche la cui scelta è basata sulla "gerarchia terapeutica" che, a sua volta, si fonda sull'efficacia che i diversi trattamenti hanno dimostrato nella pratica gestionale policentrica di una grande coorte di pazienti⁸⁷.

Analogamente al sistema BCLC e a quello ITA.LI.CA, anche il sistema dell'Honk Kong Liver Cancer (HKLC), sempre più diffuso nel mondo orientale⁸⁸. Fornisce anche indicazioni terapeutiche in funzione dello stadio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Prima di qualsiasi trattamento oncologico, la prognosi del paziente con HCC su cirrosi epatica dovrebbe essere valutata con un sistema che tenga conto della estensione della neoplasia e del grado di compenso della cirrosi (es.: CLIP score, BCLC).	Positiva forte

Tabella 2. CLIP score

PARAMETRO	PUNTEGGIO		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare e $\leq 50\%$ di fegato coinvolto della neoplasia	Multinodulare e $\leq 50\%$ di fegato coinvolto della neoplasia	Massivo o $> 50\%$ di fegato coinvolto della neoplasia
Trombosi portale	Assente	Presente	
Valore di Alfafetoproteina	< 400 ng/ml	≥ 400 ng/ml	

Tabella 3. Sopravvivenza secondo il CLIP score

CLIP score	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	41,5
1	28,7
2	15,2
3	7,0
4-6	3,4

Tabella 4. Classificazione BCLC

STADIO	TUMORE	Classe Child-Pugh	ECOG-PS	Invasione vascolare e/o metastasi extraepatiche	Elementi aggiuntivi	Sopravvivenza mediana (mesi)
A = precoce						
A0	Singolo <2 cm	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	
A1	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	43
A2	Singolo	A	0	No	Ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	29
A3	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot >1.0mg/dl	25
A4	2-3 tumori tutti <3 cm	A-B	0	No		22
B=intermedio	Multifocale	A-B	0	No		18
C=avanzato	Qualsiasi numero e morfologia	A-B	1-2	Si		11

6. Trattamento

6.1 Premessa

In considerazione della varietà delle opzioni terapeutiche, della complessità degli aspetti tecnici dei trattamenti e della ridotta funzione epatica, la decisione terapeutica riguardante un paziente cirrotico con HCC dovrebbe essere sempre assunta in un ambito multidisciplinare, con il contributo del chirurgo epatico, del radiologo, del radiologo interventista, del radioterapista oncologo, dell'epatologo, dell'anatomopatologo e dell'oncologo medico⁸⁹⁻⁹² (**Livello di evidenza 4**). Inoltre, appare fondamentale una stretta relazione con un centro trapianti di riferimento, che dovrebbe prendere parte alle decisioni terapeutiche di prima linea ed all'iter terapeutico in toto. In tal senso, la selezione dei pazienti cirrotici con HCC ai differenti trattamenti antineoplastici non dovrebbe essere basata su rigidi parametri, ma su una valutazione globale del paziente che includa performance status, co-morbilità, funzione epatica, numero, sede ed eventuale localizzazione extraepatica delle lesioni, storia di precedenti trattamenti.

6.2 HCC limitato al fegato

6.2.1 Child-Pugh A

Nel paziente cirrotico con HCC limitato al fegato e con buona funzione epatica residua il trattamento deve tendere, laddove possibile, alla eradicazione della neoplasia.

I pazienti con HCC singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale (< 1 mg/dl) e senza ipertensione portale, hanno la prognosi migliore e sono i candidati ideali alla resezione epatica. La presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva. In caso di nodulo singolo piccolo (2-3 cm) la sopravvivenza a 5 anni dall'intervento chirurgico raggiunge il 60-70% e la mortalità perioperatoria non supera il 2-3%⁹³⁻⁹⁶ (**Livello di evidenza 3**).

La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (gradiente pressorio porto-epatico superiore a 12 mmHg) oppure clinicamente manifesta (conta piastrinica < 100.000/ml, associata a splenomegalia o varici esofagee) sembra associarsi ad una prognosi peggiore, ma non preclude la resezione in pazienti adeguatamente selezionati^{97,98} (**Livello di Evidenza 2**). La chirurgia resettiva, se possibile, dovrebbe essere

anatomica (asportazione del segmento contenente il tumore e, con esso, del territorio dove l'inseminazione di cellule neoplastiche per via portale è più facile) in quanto questo approccio riduce i rischi di recidiva rispetto alla resezione non-anatomica⁹⁹⁻¹⁰¹.

La scelta del trattamento di noduli singoli piccoli (< 3 cm) si basa su studi randomizzati non ottimali per numero di pazienti e qualità del disegno sperimentale. Quattro studi randomizzati non hanno documentato una superiorità della resezione rispetto all'ablazione percutanea, in termini di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia¹⁰²⁻¹⁰⁵. Tuttavia tutti questi studi soffrono di importanti bias metodologici che non permettono di disporre di evidenze incontrovertibili. Un quinto studio, in cui 230 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei due tipi di approcci, ha evidenziato una superiorità della resezione sulla termoablazione (TA) in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva¹⁰⁶ (**Livello di evidenza 1-**). Infine, uno studio di confronto fra resezione e TA non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza globale per i pazienti con HCC in stadio BCLC sia molto precoce sia precoce (0 o A), dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Il vantaggio osservato con la resezione in termini di sopravvivenza libera da recidiva veniva probabilmente compensato dalla maggiore ripetibilità dell'ablazione riportata nel gruppo sottoposto a TA¹⁰⁷. Ad oggi, la scelta tra chirurgia e TA in questi pazienti dipende dall'esistenza di eventuali comorbidità, dalla visibilità del nodulo all'ecografia e da considerazioni tecniche (ubicazione del nodulo e sua vicinanza a strutture potenzialmente a rischio di danno da TA (es.: stomaco, flessura epatica del colon, colecisti, vie biliari).

Quesito n° 1: Nei pazienti affetti da epatocarcinoma limitato al fegato in classe Child-Pugh A quale trattamento è indicato?

La TA, quando decisa in un contesto multidisciplinare, può essere considerata il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino ai 2 cm, in quanto, rispetto alla resezione chirurgica è gravata da minori morbidità e mortalità e comporta una durata del ricovero e spese sanitarie inferiori a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Per il nodulo fra 2 e 3 cm, la scelta fra resezione e termoablazione va valutata sempre in modo interdisciplinare in relazione alle caratteristiche del paziente ed alla sede della lesione. Nel caso di nodulo > di 3 cm la scelta va indirizzata se possibile verso la resezione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione Clinica
B	La TA, quando decisa in un contesto multidisciplinare, può essere considerata il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino ai 2 cm	Positiva forte

La TA mantiene una buona efficacia necrotizzante per lesioni fino a 3 cm (nei confronti anche di eventuali microsatelliti)¹⁰⁸. Oggi la ablazione percutanea può avvalersi di procedure innovative come le microonde (MW), l'elettroporazione irreversibile, la tecnica HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds) e la ablazione con onde laser¹⁰⁹. L'ablazione mediante microonde è entrata in uso nella pratica clinica da qualche anno e i dati disponibili sembrano evidenziare nel trattamento di noduli > 3 cm, una superiorità rispetto alla RF nell'ottenere la necrosi completa e un maggior intervallo libero da progressione di malattia con un profilo di sicurezza sovrapponibile. (**Livello di evidenza 2+**)¹¹⁰. Un significativo miglior controllo locale del tumore (local recurrence rate) con MWA (OR 2.21, 95% CI 1.19–4.07, p< 0.01) è emerso in una recente metanalisi di studi comparativi (4 RCT e 10 studi osservazionali)¹¹¹.

Inoltre le MW sembrano risentire solo minimamente dell'effetto "sink" (impossibilità a ottenere una necrosi termica soddisfacente in noduli in vicinanza di strutture vascolari) che, al contrario, rappresenta un limite

importante per una efficace RFA. Esiste un solo RCT di confronto tra RFA e MWA che dimostra come queste ultime non sembrano in grado di offrire un reale vantaggio in termini di sopravvivenza globale in pazienti cirrotici con HCC precoce anche se viene riportato un trend verso un miglior controllo locale del tumore con MWA¹¹². La scelta fra le due metodiche appare quindi dettata più da esigenze logistiche che non cliniche essendo i costi sostanzialmente sovrapponibili. L'ablazione termica sia con radiofrequenza che con MW può avvalersi anche della possibilità di eseguire infissioni e attivazione di più antenne simultaneamente al fine di ottenere aree di necrosi maggiori¹¹³. Altre metodiche innovative come l'HIFU, l'IRE e l'ablazione laser, seppur utili in situazioni particolari dove le tecniche tradizionali sono controindicate, hanno un limitato impiego nella pratica clinica per oggettivi svantaggi in termini di safety, complessità esecutiva, costi e accessibilità. Una quota non trascurabile di noduli candidabili a TA non possono essere trattati con tale procedura perché non visibili all'ecografia o perché situati in posizioni pericolose per il rischio di danno di organi vicini (visceri, colecisti). In tali situazioni l'approccio in videolaparoscopia rappresenta una valida alternativa.

La tecnica dell'alcolizzazione percutanea (PEI) produce risultati inferiori a quelli della TA^{114,115} (**Livello di evidenza 1-**), ma può essere impiegata in un 10-15% dei pazienti con HCC ≤ 3 cm localizzati in sedi "rischiose" per il trattamento con TA.

Quando il diametro del nodulo supera i 3 cm, nel paziente non resecabile e con buona riserva funzionale epatica, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti combinati/sequenziali (chemioembolizzazione + termoablazione o alcolizzazione) in alternativa alla TA con microonde o alla TA con plurime inserzioni. La modalità di trattamento di combinazione più utilizzata e di cui disponiamo di maggiori dati di letteratura è la TACE + TA. Sono a disposizione i dati di una metanalisi effettuata su 8 RCTs che conclude per una superiorità della terapia di combinazione vs la sola RF sia sull'OS che sulla RFS (recurrence free survival) in particolare nei tumori di dimensioni maggiori (< 3 cm). Tuttavia va segnalato che in questa metanalisi tutti gli studi sono stati condotti su popolazione asiatica con una eterogeneità per quanto riguarda la numerosità campionaria e le dimensioni del tumore (Livello di evidenza 1+)¹¹⁶. Rimane inoltre da definire la standardizzazione della metodica in quanto si deve definire se è preferibile una combinazione dove la TACE viene seguita da RF o viceversa e il diametro massimo del tumore al di là del quale tale trattamento non dovrebbe essere proposto.

Tra le terapie cosiddette regionali, un crescente interesse ha destato negli ultimi anni tra le terapie cosiddette locoregionali la radioterapia stereotassica corporea (stereotactic body radiotherapy, SBRT), che trova la sua applicazione laddove la TA risulti insufficiente nel controllo locale della malattia a causa della sede del nodulo da trattare¹¹⁷ (**Livello di evidenza 2**). Criteri di eleggibilità al trattamento SBRT comprendono generalmente dimensioni del tumore ≤ 6 cm ed un numero di lesioni ≤ 3 , funzionalità epatica conservata (cirrosi epatica Child-Pugh A o $\leq B7$), assenza di ascite, volume di fegato non interessato da tumore $> 700/1000$ cc. Qualsiasi decisione terapeutica dovrebbe sempre essere validata all'interno di un gruppo multidisciplinare e dovrebbe tener conto della funzionalità epatica residua, delle dimensioni del tumore, del volume di fegato non interessato dal tumore, della localizzazione del tumore e delle competenze fornite dal centro di trattamento.

Nel caso di HCC bi- o tri-focali che rientrino nei "criteri di Milano", non esiste un confronto diretto tra la resezione chirurgica e la terapia ablativa percutanea. L'indicazione all'uno o all'altro approccio terapeutico è spesso stabilita su base individuale ed è dettata anche dal Centro e dalla disponibilità di un operatore o di un radiologo interventista particolarmente esperto. Tuttavia, particolarmente nel caso di pazienti con caratteristiche favorevoli per la chirurgia resettiva (assenza di comorbidità, assenza di ipertensione portale clinicamente evidente, localizzazione monolobare o monosegmentaria dei noduli) o per noduli < 3 cm, la resezione chirurgica sembra preferibile alle tecniche ablative percutanee, tenendo però presente che, in questi

casi, il tasso di recidiva o di nuovi tumori è piuttosto alto dopo ablazione. Al contrario, nel caso di un singolo nodulo di diametro fino a 2 cm, situato in posizione che non comporti rischio elevato di complicanze o di risposta terapeutica incompleta alla termoblazione (cioè evitando noduli superficiali, vicini ai grossi vasi o alla colecisti), la TA può rappresentare la scelta con migliore rapporto costo-efficacia, essendo in grado di determinare una necrosi completa della lesione nel 98% dei casi ed essendo gravata, rispetto alla resezione, da costi diretti, tempi di degenza e tassi di morbidità minori, nonché da un rischio di mortalità praticamente nullo¹¹⁸.

I pazienti con HCC su cirrosi hanno una prognosi molto buona con la sostituzione dell'organo (in quanto il trapianto cura sia la patologia oncologica che la cirrosi). Tuttavia, questa opzione terapeutica è limitata dalla scarsità dei donatori e da controindicazioni specifiche (età avanzata e comorbidità). Pertanto, stante la limitata disponibilità di organi, il ricorso al trapianto deve basarsi sul concetto di "equità" fra le diverse categorie di pazienti e non può prescindere dal calcolo del "beneficio" di sopravvivenza fornito al singolo paziente con il trapianto rispetto ai risultati attesi con altri possibili trattamenti antitumorali.

I risultati migliori in termini di sopravvivenza (75-80% a 5 anni) dopo trapianto di fegato per HCC su cirrosi epatica si ottengono nei pazienti che rientrano nei "criteri di Milano", ovvero nodulo singolo ≤ 5 cm o noduli multipli di numero non superiore a 3 e di diametro ≤ 3 cm¹¹⁹ (**Livello di evidenza 3**). Una meta-analisi ha rilevato che i pazienti che rientravano nei criteri di Milano avevano tempi di sopravvivenza più lunghi rispetto ai pazienti con un carico tumorale maggiore¹²⁰. Pertanto, i pazienti che rispettano questi criteri vanno valutati presso un Centro Trapianti di Fegato per l'eventuale inserimento in lista d'attesa. L'immissione in lista è raccomandata per i pazienti che traggono maggior beneficio globale dal trapianto (pazienti con cirrosi scompensata, pazienti con recidiva/persistenza di HCC dopo prima linea terapeutica non trapiantologica, pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione)¹²¹.

QUESITO n° 2: Il trapianto è da raccomandare anche nei pazienti cirrotici senza trombosi portale ma fuori dai criteri di Milano?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti cirrotici (max Child B) affetti da epatocarcinoma M0, oltre i criteri di Milano, in assenza di trombosi portale il trapianto non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Dall'analisi degli outcome di beneficio considerati (OS, DFS e Recurrence Rate) è emerso che il trapianto è associato a un vantaggio statisticamente significativo in termini di DFS e RR mentre non vi è alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra il trapianto e la resezione chirurgica. In assenza, per la mancata disponibilità nelle pubblicazioni considerate, di specifici indici di danno, il Panel ha considerato un potenziale rischio di danno il ricorso al trapianto in condizioni di scarsità di donatori, in una popolazione in cui il beneficio non è chiaro e clinicamente rilevante a vantaggio di pazienti in cui tale beneficio è stato chiaramente dimostrato (Zheng Z, et al Transplantation. 2014; 97(2):227-34)

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	1	5	0	0	6	0

Implicazioni per le ricerche future: Alla luce dei risultati degli studi considerati non si può escludere che una porzione della popolazione di pazienti con HCC non avanzato al di fuori dei criteri di Milano possa ragionevolmente beneficiarsi del trapianto. Ricerche future volte a chiarire il bilancio rischio/beneficio all'interno di questa popolazione, magari selezionando pazienti con caratteristiche prognostiche più favorevoli sono, in questo contesto, auspicabili.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è risultata MOLTO BASSA in quanto tutti i risultati derivano da studi con disegno di studio osservazionale e gravati in alcuni casi da una notevole imprecisione delle stime di beneficio. Le stime relative della meta-analisi inoltre risentono di una forte inconsistenza, rilevando una sostanziale differenza tra gli studi inclusi. Purtroppo non è stato possibile risalire agli studi primari e di conseguenza tali differenze non possono essere discusse a fondo.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

Tuttavia, dopo essere stati inseriti in lista d'attesa, il 20% dei candidati al trapianto ne esce prima di ricevere il trapianto e, di conseguenza, i risultati del trapianto sono meno favorevoli se analizzati secondo il criterio dell'intenzione al trattamento¹²¹⁻¹²³.

Quesito n° 3: Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto è indicato l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti?

In molti Centri vengono impiegati trattamenti neoadiuvanti (ablazione percutanea, 3D-CRT/SBRT, chemioembolizzazione) nei pazienti in lista d'attesa per trapianto, al fine di impedire la progressione tumorale. Mancano tuttavia dati che essi migliorino la prognosi di questi pazienti. Uno studio, basato su simulazioni condotte secondo il modello di Markov, suggerisce che i trattamenti neoadiuvanti possano essere utili per pazienti nei quali si prospetti un'attesa in lista maggiore di sei mesi o nei quali si osservi una progressione dell'HCC durante l'attesa¹²⁴. Alcuni gruppi, alternativamente all'allargamento dei criteri di trapiantabilità, hanno proposto il "downstaging" dei tumori eccedenti i criteri di Milano, utilizzando terapie locoregionali che riconducano il paziente entro tali criteri, e inserendo in lista solo coloro nei quali si ottiene questo risultato^{125,126} (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto potrebbe essere indicato l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti (ablazione percutanea, 3D-CRT/SBRT e chemioembolizzazione) allo scopo di ottenere "downstaging" dei tumori eccedenti i criteri di Milano	Positiva debole

Una serie di recenti evidenze scientifiche e tre consensus conferences multidisciplinari italiane¹²⁷ hanno identificato nel *transplant benefit* (differenza di sopravvivenza attesa con il trapianto vs terapie alternative) l'endpoint di riferimento nella selezione dei pazienti con HCC per trapianto¹²⁸. In attesa di precisi predittori individuali di benefit, sono identificabili le seguenti categorie di pazienti ad alto benefit trapiantologico:

- a) pazienti entro i Criteri di Milano ma non trattabili con resezione o ablazione;
- b) cirrosi scompensata¹²⁹⁻¹³¹;
- c) pazienti sottoposti a downstaging con successo (per alto rischio di ripresa di malattia non più controllabile con terapie non trapiantologiche);
- d) pazienti con limitata recidiva/persistenza di HCC dopo prima linea terapeutica non trapiantologica

Negli ultimi anni, alcuni Centri hanno proposto un allargamento dei criteri di trapiantabilità^{132,133} (**Livello di evidenza 3**). Esistono evidenze che il trapianto può produrre ottimi risultati anche in pazienti che superano i limiti oncologici previsti dai criteri di Milano, purché rispettino altri criteri. Non possono essere fornite tuttavia raccomandazioni riguardanti l'opportunità di espandere i Criteri di Milano. Uno studio multicentrico francese di coorte (validato in Spagna e in validazione in Italia) ha proposto un modello predittivo di recidiva e sopravvivenza a 5 anni dal trapianto (*Alfafetoprotein model*) che include criteri morfologici (numero e dimensione degli HCC) e markers circolanti di aggressività biologica (alfafetoproteina) per incrementare la capacità prognostica predittiva di recidiva¹³⁴. L'*alfafetoprotein model* è attualmente il criterio ufficiale di selezione e inclusione in lista per trapianto in Francia e Regno Unito. Analogamente uno studio multicentrico prospettico internazionale ha recentemente validato un criterio di immissione in lista basato su *Total Tumor Volume e Alfafetoproteina* (TTV+AFP) dimostrando che i pazienti al di fuori dei Criteri di Milano ma all'interno del criterio TTV+AFP e i pazienti all'interno dei Criteri di Milano hanno gli stessi tassi di sopravvivenza e di recidiva a 5 anni dal trapianto¹³⁵.

Nell'ambito delle situazioni ad alto transplant benefit, i pazienti possono essere selezionati per l'effettiva immissione in lista solo se il trapianto è associato ad una previsione di sopravvivenza a 5 anni di almeno il 50-60%.

Il trapianto del lobo epatico destro da donatore vivente rappresenta un'indicazione controversa al trapianto di fegato per HCC, soprattutto in considerazione di una percentuale, seppur bassa, di decessi (1 caso ogni 2500 interventi di donazione del lobo destro epatico) e di una significativa incidenza di complicanze gravi ed invalidità permanenti tra i donatori^{136,137} (**Livello di evidenza 3**). In Europa, a differenza che in Asia e in Giappone, il trapianto di fegato da vivente viene eseguito raramente e rappresenta solo lo 0,6% di tutti i trapianti di fegato per HCC¹³⁸. Tuttavia, il trapianto da donatore vivente non aumenta il rischio di recidiva tumorale o di malattia virale post trapianto rispetto al trapianto da cadavere^{139,140}. Se eseguito in Centri altamente qualificati, il trapianto da vivente rappresenta un'ulteriore valida opzione trapiantologica, offrendo la possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con HCC (Livello di evidenza 3, Grado di raccomandazione B) che rispettino i criteri trapiantologici standard^{141,142}.

Nel caso di pazienti affetti da HCC singolo non resecabile o da HCC multifocale che ecceda i "criteri di Milano" per numero di noduli (>3), le metodiche di chemioembolizzazione (cTACE e DEB-TACE) o embolizzazione (TAE) transarteriosa si sono dimostrate capaci di migliorare la sopravvivenza rispetto alla migliore terapia di supporto in tre studi randomizzati¹⁴³⁻¹⁴⁵. Il razionale comune di TAE e TACE sta nel determinare un danno prevalentemente ischemico alle cellule tumorali tramite l'occlusione superselettiva di vasi arteriosi afferenti alla neoplasia. In aggiunta, nella TACE (cTACE o DEB-TACE) viene aggiunto un chemioterapico. Ad oggi, nessuno studio prospettico, ha dimostrato la superiorità della TACE convenzionale rispetto alla sola embolizzazione, all'embolizzazione con microsfere a eluizione di farmaco o alla radioembolizzazione. Si segnala uno studio randomizzato della K.T Brown¹⁴⁶ particolarmente curato nella parte tecnica in cui, 101 pazienti con epatocarcinoma sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con microsfere embolizzanti caricate con 150 mg di Doxorubicina(LC) ovvero particelle non caricate (Bead Block); il confronto tra i due bracci di studio non mostra differenze significative sia per la risposta radiologica RECIST sia in termini di sopravvivenza (OS), 19.6 versus 20.8 mesi (hazard ratio, 1.11; 95% CI, 0.71 to 1.76; P = .64).

Gli studi randomizzati di confronto tra TACE convenzionale e DEB-TACE non hanno dimostrato una

superiorità di quest'ultima in termini di attività antitumorale e sopravvivenza^{147,148} (**Livello di evidenza 1-**). Sebbene la DEB-TACE rappresenti una notevole innovazione tecnologica rispetto alla TACE convenzionale, capace di standardizzare maggiormente la tecnica di esecuzione, essa viene utilizzata più sulla base di una convinzione personale dell'operatore piuttosto che sulla robustezza delle evidenze cliniche, anche in considerazione di una presunta migliore tollerabilità che peraltro non determina alcun guadagno in degenza ospedaliera (vedi raccomandazione). Analogamente, la maggior parte dei centri italiani utilizzano, la TACE convenzionale o la DEB TACE piuttosto che la sola TAE, nonostante i pochi studi randomizzati abbiano concluso che non vi era alcuna prova che la chemioembolizzazione fosse più efficace dell'embolizzazione. In conclusione, si conferma l'attività antineoplastica delle tecniche intra-arteriose che alla luce degli studi randomizzati fino ad oggi eseguiti, risultano equivalenti sia in termini di risposta radiologica che in sopravvivenza globale. Il ricorso a metodiche economicamente più dispendiose a parità di risultato clinico è ingiustificato.

QUESITO n°4: Nei pazienti con cirrosi epatica (max Child-Pugh B) affetti da HCC M0 multinodulare non resecabile, in assenza di trombosi portale, è raccomandabile TACE con DC beads piuttosto che la TACE convenzionale?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti cirrotici (max Child-Pugh B) affetti da HCC M0, multinodulare, non resecabile, in assenza di trombosi portale, la TACE con DC Beads non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla TACE convenzionale

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

I dati riguardo agli obiettivi selezionati non hanno evidenziato alcun vantaggio della TACE con DC Beads rispetto alla TACE convenzionale. Il vantaggio in termini di effetti collaterali per la TACE con "DC Beads" non è tale da giustificare l'impiego a fronte del dubbio vantaggio in termini di efficacia e del costo maggiore (Lammer, Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:41-52; Sacco, J Vasc Interv Radiol 2011; 22:1545-52)

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	2	4	0	1	5	0

Implicazioni per le ricerche future: Allo stato attuale, le evidenze a supporto di un impiego della TACE con DC beads sono limitate dal basso numero di pazienti arruolati negli unici due studi randomizzati finora portati a termine sull'argomento. Pertanto, studi randomizzati con adeguata numerosità sono necessari per fornire una risposta definitiva al quesito se la TACE con DC beads possa avere un vantaggio rispetto alla TACE convenzionale.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:

Sono presenti solo due studi randomizzati a supporto del quesito esplorato. La numerosità campionaria ridotta rappresenta il principale limite qualitativo dell'evidenza a supporto di questo quesito. Questo limite impatta negativamente sull'affidabilità delle stime di efficacia delle misure terapeutiche confrontate.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

L'esecuzione della TACE è estendibile al paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7 in assenza di ascite (**Livello evidenza 4**)¹⁴⁹.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Le tecniche intra-arteriose risultano equivalenti sia in termini di risposta radiologica che in sopravvivenza globale. Il ricorso a metodiche economicamente più dispendiose a parità di risultato clinico è ingiustificato.	Positiva debole

Va ricordato che la TACE può indurre insufficienza epatica terminale in circa il 2% dei casi, anche se ben selezionati, e che è controindicata in caso di invasione vascolare dei grossi vasi o flusso portale epatofugo. I principali fattori che possono condizionare un esito negativo della TACE sono elencati nella Tabella 5.

Tabella 5. Fattori che controindicano la TACE

Caratteristiche del Paziente	Caratteristiche del Tumore	Caratteristiche della procedura
Cirrosi in classe Child-Pugh B Presenza di ascite Bilirubinemia > 3 mg/dl Performance Status $\geq$ 1 Encefalopatia Sindrome epato-renale o altra insufficienza renale (creatinina $\geq$ 2 mg/dl o clearance della creatinina < 30 mg/dl) Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento Trombosi portale rami principali	Tumori di dimensioni $\geq$ 10 cm Tumori multinodulari con coinvolgimento bilobare esteso Tumori infiltranti	Procedure poco selettive (lobari o bilobari)

La TACE può essere ripetuta ad intervalli regolari (di solito ogni 2 mesi, fino a risposta completa e comunque per non più di 3 volte sugli stessi noduli) o “a domanda”, in base alla risposta al precedente trattamento. Quest’ultima modalità sembra essere associata a minori complicanze¹⁵⁰. In caso di malattia bilobare e qualora non sia possibile un trattamento superselettivo delle diverse lesioni, il trattamento di ciascun lobo va eseguito in sedute sequenziali, distanziate di almeno 1 mese, in assenza di deterioramento del quadro clinico (**Livello di evidenza 4**, grado raccomandazione D). La TACE va interrotta in caso di risposta completa, in caso di mancata risposta (progressione, ma anche stabilità) delle lesioni bersaglio dopo 2-3 procedure e, naturalmente, in caso di eventi avversi gravi.

Poiché la TACE può indurre necrosi tumorale non necessariamente associata a riduzione delle dimensioni dell’HCC, per la valutazione della risposta alla TACE si raccomanda di impiegare criteri che tengano conto della necrosi indotta dal trattamento e non solo della variazioni delle dimensioni, quali i criteri RECIST modificati o i criteri EASL, che valorizzano le porzioni di tumore che permangono perfuse¹⁵¹, come indicato nello schema del referto strutturato proposto da SIRM.

In caso di mancata risposta dopo TACE o di controindicazione alla metodica, se la funzione epatica è buona, è raccomandata la terapia con sorafenib (**Livello di evidenza 1+**). I pazienti con questo tipo di HCC (non responsivo alla TACE), trattati con sorafenib nell’ambito dello studio prospettico randomizzato controllato con placebo (studio SHARP) hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza (14,5 vs 11,4 mesi; HR = 0,72; CI = 0,38-1,38) coerente con il risultato globale dello studio^{152,153}.

Negli ultimi anni ha assunto un interesse crescente in campo epatooncologico l’utilizzo della radioterapia in associazione alla TACE sia come terapia combinata pre-planned che come terapia sequenziale nei casi in cui la TACE sia risultata inefficace. Le metodiche più moderne come la radioterapia a intensità modulata (Intensity Modulated Radiation therapy, IMRT) e la radioterapia stereotassica (SBRT) garantiscono, rispetto alla radioterapia convenzionale, di concentrare nella lesione target elevate dosi di radiazioni in modo frazionato preservando dall’esposizione il tessuto epatico circostante con un indubbio vantaggio in termini di safety. Numerosi studi di confronto tra radioterapia in associazione a TACE vs sola TACE sono attualmente disponibili. In una recente metanalisi e in uno studio di revisione sistematica Cochrane (8 RCT con 632 partecipanti) l’associazione radioterapia e TACE è risultata superiore alla sola TACE nel ridurre la mortalità globale, nel controllo locale dell’HCC in termini di risposta tumorale e durata della malattia libera da progressione. Tuttavia queste conclusioni vanno prese con cautela in quanto la maggior parte delle evidenze derivano da studi su popolazioni asiatiche e con una rilevante eterogeneità nella numerosità campionaria, nei criteri di selezione, stratificazione dello stadio tumorale e disegno dello studio. (Livello evidenza 1-). Inoltre, la terapia di combinazione si associava ad un aumento significativo della tossicità epatica valutata come aumento dei livelli di bilirubina^{154,155}. In una metanalisi che prendeva in considerazione il trattamento di pazienti con HCC non resecabile con differenti schedule di combinazione (TACE/RT, TACE/ablazione percutanea, TACE/Sorafenib), la TACE associata a RT si è dimostrata di pari efficacia nell’offrire vantaggi in termini di sopravvivenza a 6 e 12 mesi e sul controllo locale del tumore, rappresentando quindi una valida alternativa in quei casi non trattabili con ablazione o terapia sistemica¹⁵⁶. (Livello evidenza 1+)

QUESITO n°5: Nei Pazienti affetti da epatocarcinoma non candidati a trattamento chirurgico e/o radiofrequenza, è indicato il trattamento in associazione TACE + radioterapia?

RACCOMANDAZIONE: Nei Pazienti affetti da epatocarcinoma non candidati a trattamento chirurgico e/o radiofrequenza, il trattamento in associazione TACE + radioterapia non dovrebbe essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

In una recente metanalisi e in uno studio di revisione sistematica Cochrane (8 RCT con 632 partecipanti) la associazione radioterapia e TACE è risultata superiore alla sola TACE nel ridurre la mortalità globale, nel controllo locale dell'HCC in termini di risposta tumorale e durata della malattia libera da progressione. Tuttavia queste conclusioni vanno prese con cautela in quanto la maggior parte delle evidenze derivano da studi su popolazioni asiatiche e con una rilevante *eterogeneità* nella numerosità campionaria, nei criteri di selezione, stratificazione dello stadio tumorale e disegno dello studio. Inoltre, la terapia di combinazione si associava ad un aumento significativo della tossicità epatica valutata come aumento dei livelli di bilirubina. In una metanalisi che prendeva in considerazione il trattamento di pazienti con HCC non resecabile con differenti schedule di combinazione (TACE/RT, TACE/ablazione percutanea, TACE/Sorafenib), la TACE associata a RT si è dimostrata di pari efficacia nell'offrire vantaggi in termini di sopravvivenza a 6 e 12 mesi e sul controllo locale del tumore, rappresentando quindi una valida alternativa in quei casi non trattabili con ablazione o terapia sistemica (vedi testo).

Complessivamente, i dati provenienti dalla combinazione delle due metodiche non supportano la scelta prioritaria dell'associazione TACE + radioterapia rispetto alla sola TACE, con evidenza anche di un profilo di tollerabilità peggiore.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	3	4	0	3	0	5

Implicazioni per le ricerche future:

Allo stato attuale il trattamento radioterapico per l'HCC è praticato da una minoranza di centri Italiani. Riteniamo che il miglioramento dell'offerta formativa agli specialisti possa aumentare la fattibilità della procedura, ora a carico di pochi centri ben selezionati.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: alto rischio di detection bias, eterogeneità ed imprecisione dei risultati.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

Diversi studi retrospettivi hanno riportato la sicurezza e l'efficacia della Radioembolizzazione (TARE) in pazienti con carcinoma epatocellulare con o senza invasione trombotica neoplastica della circolazione portale. Negli studi sono stati inclusi solo i pazienti con HCC e Trombosi Portale che hanno riportato un confronto

diretto tra TARE e Sorafenib. Tra questi si segnala lo studio di Edeline et al.¹⁵⁷ che ha rilevato una notevole differenza nella sopravvivenza globale mediana con radioembolizzazione rispetto a sorafenib (26,2 vs 8.7 mesi, $p = 0.054$) in HCC con trombosi portale. Il trattamento con radioembolizzazione è risultato associato a una migliore sopravvivenza globale (HR 0,40 [0,19-0,82]; $p = 0,013$). Inoltre gli eventi avversi di grado 3-4 erano più frequenti con Sorafenib rispetto al braccio TARE (44,6 vs 17,6%)¹⁵⁷.

Altri autori¹⁵⁸ concludevano che la TARE è una valida opzione terapeutica per i pazienti con recidiva dopo chirurgia, trattamenti termo-ablativi o procedure intravascolari.

Ciononostante, è da sottolineare che nei due studi di fase III, randomizzati, multicentrici, condotti su due popolazioni differenti, rispettivamente in Francia ed Asia (SARAH¹⁵⁹ e SIRveNIB¹⁶⁰) la TARE non mostrava incremento della sopravvivenza rispetto al Sorafenib a fronte di una risposta radiologica migliore di circa il 20% rispetto ad una risposta inferiore al 12% del Sorafenib (vedi raccomandazione). Si registravano solo minori eventi avversi $\geq$ grado 3 rispetto ai pazienti trattati con Sorafenib (fatigue, epatotossicità, diarrea e HFSR).

In conclusione, nei pazienti con HCC intermedio non suscettibili di trattamento locoregionale o con HCC avanzato per trombosi della vena porta e senza metastasi a distanza in classe di Child-Pugh A, la TARE potrebbe essere utilizzata per la qualità della vita e la *safety*. La scelta della TARE potrebbe essere considerata specie per una categoria di pazienti, con età avanzata e con comorbidità, in quanto il ricorso ad una metodica “one shot” può rappresentare una terapia più praticabile e più tollerata rispetto a trattamenti multipli.

QUESITO n°6: Nei pazienti affetti da HCC intermedio non suscettibili di trattamento locoregionale o da HCC avanzato per trombosi della vena porta e senza metastasi a distanza in classe di Child-Pugh A, e' indicato il trattamento con TARE?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da HCC intermedio non suscettibili di trattamento locoregionale o da HCC avanzato per trombosi della vena porta e senza metastasi a distanza in classe di Child-Pugh A la TARE può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di rima intenzione

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nei due studi di fase III, randomizzati, multicentrici, condotti su due popolazioni differenti, sono stati arruolati pazienti in classe Child-Pugh A e B7 con HCC localmente avanzato o con HCC non candidato a resezione chirurgica, trapianto di fegato o termoablazione, dopo un HCC precedentemente guarito (trattato con intervento chirurgico o terapia termoablativa), o HCC dopo fallimento di almeno due trattamenti con TACE. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere sorafenib orale, come da schedula di somministrazione (400 mg due volte al giorno), o SIRT con microsferiche caricate con ^{90}Y . I pazienti sono stati stratificati anche in base alla presenza di invasione vascolare macroscopica. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale per entrambi gli studi. Le analisi sono state fatte sulla popolazione *intention-to-treat*. Nello studio SARAH, la sopravvivenza globale mediana è stata di 8 mesi (95% CI 6.7-9.9) nel gruppo SIRT rispetto a 9.9 mesi (8.7-11.4) nel gruppo sorafenib (HR 1.15 [95 % CI 0.94-1.41] per SIRT vs sorafenib; $p = 0.18$); nello studio asiatico l'OS è stata nei bracci ^{90}Y e sorafenib rispettivamente di 8,54 e 10,58 mesi (Hazard ratio (HR) 1.17, $p = 0.203$). Tra gli endpoint secondari, solo nel SIRveNIB il tasso di risposta del tumore (TRR) era rispettivamente del 16,5% e 1,7% ($p < 0,001$). Gli eventi avversi più frequenti $\geq$ grado 3 correlati al trattamento (fatigue, epatotossicità, diarrea e HFSR) erano più frequenti nel gruppo di pazienti trattati con Sorafenib. In entrambi i lavori i dati sulla qualità della vita e la *safety* risultavano a favore della TARE.

Complessivamente, i dati a supporto della TARE non hanno evidenziato alcun vantaggio della metodica rispetto al sorafenib, fatta eccezione per un profilo di tollerabilità migliore. Il vantaggio in termini di effetti collaterali per la TARE potrebbe giustificare l'impiego a fronte del dubbio vantaggio in termini di efficacia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	6	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Riteniamo che il miglioramento dell'offerta formativa agli specialisti possa aumentare la fattibilità della procedura, ora a carico di pochi centri ben selezionati.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:

La numerosità campionaria ridotta, l'eterogeneità della popolazione oggetto dello studio (32% dei pazienti era in classe Child-Pugh B nel SARAH, il 22% nel SIRveNIB; solo pazienti asiatici nel SIRveNIB) rappresentano limiti qualitativi dell'evidenza a supporto di questo quesito. Inoltre, nel SARAH vi è un alto rischio di detection bias a causa dell'assenza di valutatori in cieco.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

Recentemente sono stati presentati all'ASCO 2019 i dati preliminari di una metanalisi – NEMESIS - di 3 studi randomizzati - SARAH – SIRveNIB – SORAMIC – per un totale di 1243 pazienti. L'OS mediana (HR 0.90, IC 95% 0,78-1,02) nei pazienti trattati con SIRT (seguita o no da sorafenib) è risultata non inferiore al solo trattamento con sorafenib, con un profilo di safety migliore (Abstract No: e15604; Citation: J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e15604) Author(s): Marino Venerito, et al.).

L'esecuzione della TARE richiede un elevato livello di specializzazione degli operatori e delle strutture e non può essere eseguita in caso di shunting polmonare >20% o di anomalie vascolari che possano causare l'irradiazione di organi cavi (stomaco ed intestino), responsabile di gravi gastriti ed ulcere¹⁶¹⁻¹⁶³ (**Livello di evidenza 2+**). Nei centri di chirurgia epatica più avanzati, la TARE viene utilizzata sempre più frequentemente per ottenere un “downstaging” e “downsizing” nel paziente inizialmente non resecabile o non trapiantabile secondo i criteri di Milano.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	L'opzione terapeutica del trapianto di fegato può essere considerata in tutti i pazienti con cirrosi epatica e HCC che rientra nei “criteri di Milano”.	Positiva debole
B	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A e HCC che rientra nei “criteri di Milano”, non candidabili al trapianto, può essere valutata la resezione chirurgica, particolarmente, ma non esclusivamente, in assenza di ipertensione portale.	Positiva debole
A	Nel caso di HCC singoli ≤ 5 cm, in particolare se < 3 cm, in pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A per i quali la resezione chirurgica è controindicata o rifiutata dal paziente, dovrebbe essere considerato il trattamento ablativo percutaneo. √ La RFA è la tecnica di scelta √ la PEI va riservata ai casi con controindicazione alla RFA.	Positiva forte
B	Nel caso di HCC singolo ≤ 2 cm, posizionato in una sede che permetta di prevedere un'applicazione sicura della RFA, questa tecnica può essere preferita alla resezione, in quanto gravata da minori costi diretti, tempi di ricovero, morbidità e mortalità.	Positiva debole
A	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A la TACE dovrebbe essere preferita come trattamento per le forme multinodulari e per i tumori singoli di grandi dimensioni (> 5 cm), in caso di controindicazione alla chirurgia.	Positiva forte
B	Nei casi di controindicazione o di mancata risposta alla TACE dovrebbe essere considerato il trattamento con sorafenib.	Positiva forte

6.2.2 Child-Pugh B

I pazienti con HCC su cirrosi epatica Child-Pugh B rappresentano un gruppo eterogeneo, in quanto include pazienti con grado variabile di scompenso epatico. In generale, in questi pazienti occorre estrema cautela nel trattamento dell'HCC e va attentamente valutato l'impatto prognostico relativo dell'HCC rispetto a quello della cirrosi. Nei pazienti con HCC che rientrano nei "criteri di Milano" la prima opzione che va considerata è il trapianto di fegato¹⁶⁴ (**Livello di evidenza 2++**). Come per i pazienti in Child-Pugh classe A, alcuni centri accettano in lista pazienti di poco oltre i criteri di Milano (criteri estesi o protocolli down-staging) ed è quindi ragionevole considerare l'opzione trapianto anche in questi pazienti^{126,127,164} (**Livello di evidenza 3**).

I pazienti in Classe B di Child-Pugh tendono ad essere esclusi dalla chirurgia. Tuttavia nelle casistiche chirurgiche più ampie, alcuni pazienti in classe B molto selezionati sono stati sottoposti a resezioni epatiche limitate di HCC periferici. In particolare, uno studio recente ha dimostrato che pazienti selezionati, con un modesto incremento della bilirubinemia (fino a 2 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa, condizioni rare nei pazienti in classe B di Child-Pugh, possono essere candidati a chirurgia resettiva con buoni risultati¹⁶⁵.

In questi pazienti, la termocoagulazione consente di ottenere buoni risultati pur preservando la funzione epatica residua, può essere ripetuta in caso di recidiva e può essere utilizzata come *bridge-to-transplant*¹⁶⁶.

L'approccio laparoscopico potrebbe parzialmente espandere le indicazioni alla Chirurgia epatica nei pazienti in classe B superselezionati, grazie alla propria mini-invasività.

Come già esplicitato, per i pazienti non eleggibili al trapianto, la resezione chirurgica può essere un'opzione se si tratta di un nodulo singolo rimuovibile con una resezione limitata, in particolare nei pazienti senza ipertensione portale clinicamente evidente. Tuttavia, la stragrande maggioranza dei pazienti con HCC nell'ambito dei "criteri di Milano" e cirrosi epatica Child-Pugh B non è candidabile alla chirurgia. In questi casi, i trattamenti ablativi percutanei (RFA, PEI, MW) o la SBRT rappresentano l'indicazione di scelta, in assenza di ascite non controllabile con la terapia diuretica^{167,117} (**Livello di evidenza 2++**). Nei pazienti con HCC che non rientrano nei "criteri di Milano", l'opzione terapeutica da considerare è la TACE¹⁴³ (**Livello di evidenza 1+**). Anche in questi casi è necessario valutare il paziente individualmente perché la classe Child-Pugh B è un elemento prognostico sfavorevole, aumentando il rischio di scompenso epatico post-TACE, soprattutto se sono presenti ascite o altri fattori di rischio (Tabella 5). La cateterizzazione superselettiva del vaso arterioso afferente al nodulo di HCC è di fondamentale importanza per ridurre al minimo il rischio di scompenso. Alcuni Centri preferiscono l'impiego della DEB -TACE sulla base di una minore tossicità riportata in alcuni studi clinici rispetto alla TACE convenzionale. In particolare, nel confronto randomizzato, i pazienti sottoposti a DEB-TACE hanno riferito minor dolore postprocedurale¹⁴⁸. Un'altra alternativa è infine l'impiego di TAE con embolizzanti liquidi e particelle di piccole dimensioni (max diametro 150 um) senza naturalmente l'aggiunta del farmaco chemioterapico. Questo si tradurrebbe in una migliore tollerabilità dei pazienti alla procedura.

Nel caso di controindicazione alla TACE, il paziente, se non può essere inserito in uno studio clinico, va trattato con la miglior terapia di supporto. Occorre ricordare che il sorafenib ha ricevuto dall'EMA l'indicazione al trattamento dell'HCC anche nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B. Tuttavia, l'estrema scarsità di evidenze di efficacia del sorafenib nei pazienti in classe Child-Pugh B ha indotto l'AIFA a non concedere la rimborsabilità per questo sottogruppo. Al momento attuale, uno studio osservazionale internazionale di fase IV suggerisce che un sottogruppo di pazienti con HCC avanzato e cirrosi epatica in classe Child-Pugh B possa tollerare il trattamento con sorafenib¹⁶⁸ (**Livello di evidenza 3**), ma continua a mancare una definitiva dimostrazione di efficacia del sorafenib in questa popolazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
-------------------------------	-------------------------	-------------------------------------

B	I trattamenti ablativi percutanei rappresentano il trattamento di scelta per i pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B non scompensata (senza ascite) ed HCC che rientra nei “criteri di Milano”, ma non trapiantabili.	Positiva forte
B	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B la resezione chirurgica può essere considerata in caso di tumore singolo, senza ipertensione portale clinicamente manifesta, e se è prevista una resezione limitata. √ In questi casi la funzione epatica dovrebbe essere preliminarmente quantificata mediante la misurazione del tasso di ritenzione del verde indocianina a 15 minuti o con un altro sistema in uso presso un centro esperto.	Positiva debole
B	Nei pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B e tumori multifocali, la TACE può essere presa in considerazione solo in casi molto ben selezionati	Positiva debole

6.2.3 Child-Pugh C

La prognosi dei pazienti con HCC e cirrosi epatica in classe Child-Pugh C è dettata principalmente dallo scompenso funzionale epatico e le condizioni cliniche generali rendono inapplicabile qualsiasi trattamento oncologico sia esso locoregionale o sistemico (per l'alta probabilità di indurre un ulteriore deterioramento della funzione epatica) ad eccezione del trapianto, qualora esitano i criteri oncologici di trapiantabilità. Quando il trapianto non è possibile, questi pazienti devono ricevere la migliore terapia di supporto

In assenza di evidenze a supporto dei trattamenti locoregionali, non è possibile raccomandarne l'utilizzo in pazienti affetti da HCC limitato al fegato con scompenso epatico severo (Child-Pugh C)

6.2.4 Trattamenti combinati

Diversi studi suggeriscono che i trattamenti combinati (TACE + ablazione percutanea) aumentano la risposta tumorale alla terapia locoregionale, ampliando il volume di necrosi tumorale ottenibile. La meta-analisi di quattro piccoli studi randomizzati di confronto fra trattamento singolo e combinato ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza con l'impiego di trattamenti combinati^{108,168,169} (**Livello di evidenza 1+**). L'approccio combinato consente la massima duttilità nel trattamento e ritrattamento di ogni singolo nodulo, o nel caso di comparsa di una nuova lesione.

6.2.5 Terapie adiuvanti ed antivirali

Quesito n°7: Nei pazienti con HCC su cirrosi resecato chirurgicamente o sottoposto a trattamento ablativo percutaneo è indicata la terapia adiuvante?

Nei pazienti con HCC resecato chirurgicamente si osserva un tasso di recidive fino al 70% a 5 anni. Pertanto, sono stati sperimentati numerosi trattamenti adiuvanti, quali chemioterapia, radioterapia intraepatica, terapie immunologiche, interferone e retinoidi. Gli studi condotti sono caratterizzati spesso da una bassa numerosità di pazienti e hanno prodotto risultati contrastanti. Una recente revisione sistematica Cochrane ha concluso che per nessun approccio adiuvante esiste una chiara evidenza di efficacia¹⁷⁰. (Livello di evidenza 1+). Lo studio STORM ha valutato l'effetto del trattamento adiuvante con sorafenib rispetto alla sola osservazione in termini di tasso di recidiva di HCC dopo terapia curativa (resezione chirurgica o ablazione percutanea), con

risultato negativo¹⁷¹. Nessun vantaggio in TTP con sorafenib dopo DEB-TACE rispetto alla sola terapia locoregionale (SPACE trial)¹⁷². Alcune meta-analisi hanno invece confermato che è possibile ottenere, nei pazienti viremici, un beneficio di sopravvivenza con la terapia antivirale, per il suo effetto favorevole sulla progressione di malattia e la mortalità non correlata all'HCC¹⁷³ (**Livello di evidenza 1+**). Inoltre, un recente studio multicentrico ha confrontato una coorte italiana di 163 pazienti, trattati con DAA dopo risposta radiologica completa al trattamento dell'HCC, con 328 pazienti HCV viremici anch'essi con HCC in risposta completa al trattamento¹⁷⁴. Il confronto, effettuato dopo appaiamento dei casi con la tecnica del "propensity-score", ha dimostrato per la prima volta un vantaggio di sopravvivenza nei casi trattati con DAA rispetto ai non trattati (HR=0.39; 95% IC=0.17-0.91, p=0.03). Tale vantaggio era riconducibile all'effetto protettivo dei DAA sulla progressione della cirrosi, in quanto tra i due gruppi non sono state osservate differenze significative nel tasso di recidive di HCC (HR=0.70; 95% CI=0.44-1.13, p=0.15) o nelle modalità di trattamento della recidiva, bensì una significativa riduzione del tasso di scompenso nei pazienti trattati con DAA (**Livello di evidenza 1+**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Una terapia antineoplastica adiuvante non deve essere considerata utile per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica curativa o a trattamento ablativo percutaneo	Negativa forte
A	In tutti pazienti con epatopatia HBV viremici va iniziata la terapia antivirale con analoghi nucleot(s)idi. In quelli con malattia da HCV viremici sottoposti a terapia curativa (chirurgica o ablative), va iniziata la terapia antivirale con DAA ^{158,159}	Positiva forte

6.3 HCC avanzato

L'HCC avanzato è caratterizzato dalla presenza di trombosi della vena porta e/o metastasi extraepatiche. In questi casi non vi è indicazione a trattamenti locoregionali in quanto si tratta di una malattia sistemica. Nei pazienti con metastasi ossee e/o linfonodali sintomatiche è indicata la radioterapia (RT) palliativa.

Alcuni centri chirurgici con alta qualificazione specifica eseguono la trombectomia portale associata a resezione epatica dell'HCC, soprattutto nei casi in cui l'invasione portale sia limitata ai rami di II e III ordine. Tuttavia, non vi sono dati che indichino che questa procedura sia superiore o equivalente al trattamento con sorafenib.

6.3.1. Child-Pugh A

I pazienti con HCC avanzato necessitano di trattamento sistemico.

Prima linea

Quesito n°8 Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento locoregionale, in classe di Child-Pugh A, è indicata la terapia sistemica con sorafenib?

L'efficacia di sorafenib, piccola molecola inibitore di chinasi *multitarget*, nel trattamento dell'HCC in stadio avanzato, è stata dimostrata in 2 studi randomizzati di fase III: lo studio SHARP¹⁵² e lo studio Asia-Pacific¹⁷⁵.

Entrambi gli studi prevedevano l'arruolamento di pazienti che non risultassero eleggibili per alcun trattamento loco-regionale (già alla diagnosi oppure dopo fallimento di eventuali precedenti trattamenti), con una buona funzionalità epatica (Child-Pugh A). I due studi sono significativamente diversi in termini di caratteristiche dei pazienti, in quanto lo studio SHARP è stato condotto nel mondo occidentale (Europa, America, Israele, Australia), mentre l'altro studio Asia orientale (Cina, Taiwan e Corea). La casistica asiatica si caratterizza per una maggiore proporzione di casi positivi per HBV, un'età media più giovane, una maggiore incidenza di Performance Status scaduto, un maggior numero di siti di malattia e, nel complesso, una prognosi peggiore¹⁷⁵.

In entrambi gli studi, il trattamento con sorafenib (somministrato alla dose di 400 mg 2 volte al giorno, fino a progressione strumentale e clinica o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile), ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale e del tempo alla progressione di malattia (**Livello di evidenza 1+**). In termini assoluti, il prolungamento della sopravvivenza mediana è stato pari a circa 3 mesi nello studio SHARP, e a circa 2 mesi nello studio asiatico, ma il risultato è sovrapponibile in termini relativi (HR = 0,69 e 0,68, 95% CI 0,55-0,87 e 0,50-0,93, rispettivamente).

Una analisi combinata dei due studi ha confermato l'efficacia di sorafenib in tutti i sottogruppi di pazienti valutati ed ha evidenziato alcuni fattori prognostici negativi, quali presenza di invasione macrovascolare, alti livelli basali di AFP, alto rapporto neutrofili/linfociti, e predittivi di maggiore beneficio in termini di sopravvivenza con sorafenib, quali assenza di diffusione extra-epatica, eziologia da HCV, basso rapporto neutrofili/linfociti¹⁷⁶.

Sulla base dei risultati ottenuti, nell'Ottobre 2007, il sorafenib è stato approvato dall'EMA per il trattamento dell'HCC. Il trattamento è rimborsabile in Italia, limitatamente ai pazienti in classe A di Child-Pugh, a partire dal giugno 2008. Tali risultati sono stati inoltre ampiamente validati in numerosi studi di pratica clinica^{177,178} e in studi di metaanalisi per dati individuali e aggregati condotti su studi di prima linea che avessero un braccio trattato con sorafenib^{179,180}.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pz con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC precoce o intermedio non eleggibili per trattamenti chirurgici o loco-regionali (o nei quali tali approcci abbiano fallito), dovrebbero essere considerati candidati al trattamento con sorafenib.	Positiva forte

Negli studi randomizzati, il trattamento con sorafenib si è dimostrato, nel complesso, ben tollerato. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono tossicità cutanea (HFSR, *hand-foot skin reaction*), diarrea e astenia; Meno frequente è l'ipertensione arteriosa.

La gestione degli effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) correlati a sorafenib deve prevedere la corretta informazione del paziente in modo che possa mettere in atto misure preventive (in particolare per la tossicità cutanea), tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata^{181,182}.

E' da sottolineare che l'insorgenza di eventi avversi dermatologici nei primi due mesi di trattamento correla con una migliore prognosi¹⁸³⁻¹⁸⁶ ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi, al fine di evitare l'interruzione definitiva della terapia, peraltro necessaria solo in una minoranza di pazienti, in caso di tossicità severa e inaccettabile.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	400 mg bis in die
Primo livello di riduzione	400 mg die

Secondo livello di riduzione	400 mg die ogni 2 giorni
------------------------------	--------------------------

La Tabella 6 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con sorafenib, adottate nello studio SHARP.

Tabella 6. Riduzioni di dose per tossicità da sorafenib

Tipo di tossicità e grado	Modifica dei tempi di somministrazione	Modifiche della dose
Diarrea		
Grado 1	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 2 - 1° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Nessuna modifica
- 2° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 3° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 4° occorrenza	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 3 - 1° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 2° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 3° occorrenza	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 4 - 1° occorrenza	Sospensione definitiva del trattamento	
Tossicità cutanea		
Grado 1	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 2 - 1° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Nessuna modifica
- 2° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 3° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 4° occorrenza	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 3 - 1° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 2° occorrenza	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 3° occorrenza	Sospensione definitiva del trattamento	
Altre tossicità non ematologiche		
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 3	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
Grado 4	Sospensione definitiva del trattamento	

Tipo di tossicità e grado	Modifica dei tempi di somministrazione	Modifiche della dose
Tossicità ematologica		
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 3	Nessuna modifica	Riduzione di un livello di dose
Grado 4	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose

Quesito n°9: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale, in classe di Child-Pugh A, lenvatinib potrebbe essere impiegato in prima linea di trattamento al posto di sorafenib? (raccomandazione GRADE)

L'efficacia di lenvatinib, piccola molecola inibitore di chinasi *multitarget*, nel trattamento dell'HCC in stadio avanzato, è stata dimostrata nello studio REFLECT, studio randomizzato di fase III di non inferiorità rispetto a sorafenib¹⁸⁷.

Lo studio ha arruolato pazienti non eleggibili per alcun trattamento loco-regionale (già alla diagnosi oppure dopo fallimento di eventuali precedenti trattamenti), con una buona funzionalità epatica (Child-Pugh A). I pazienti con coinvolgimento epatico $\geq 50\%$, chiaro coinvolgimento del dotto epatico o del tronco comune della vena porta erano esclusi da questo studio. Inoltre, il 70% dei pazienti arruolati era asiatico. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere lenvatinib 12 mg al giorno per peso corporeo ≥ 60 kg o lenvatinib 8 mg al giorno per peso corporeo < 60 kg nel gruppo lenvatinib rispetto a sorafenib alla dose standard di 400 mg due volte al giorno in cicli di 28 giorni, fino a progressione di malattia o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario e cioè la dimostrazione della non inferiorità di lenvatinib rispetto a sorafenib in termini di sopravvivenza globale: 13,6 mesi (IC 95% 12,1-14,9) e 12,3 mesi (IC 95% 10,4-13,9) nel braccio di lenvatinib e nel braccio di sorafenib, rispettivamente, con un HR di 0,92 (95% CI 0,79-1,06) (**Livello di evidenza 1+**). Inoltre, lenvatinib è risultato superiore a sorafenib in tutti gli altri obiettivi di efficacia. Analisi esplorative hanno mostrato una correlazione tra risposta obiettiva e sopravvivenza globale (Kudo M et al. ASCO GI 2019) e la possibilità di definire una sequenza di trattamento con lenvatinib seguito da sorafenib o altri farmaci con una sopravvivenza mediana fino a circa 26 mesi nei pazienti responsivi a lenvatinib (Alsina A et al. ASCO GI 2019).

Nello studio REFLECT, il trattamento con lenvatinib si è dimostrato, nel complesso, ben tollerato, consentendo il mantenimento di una buona qualità di vita. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati ipertensione, diarrea, anoressia, perdita di peso, astenia, tossicità cutanea (eritrodisestesia palmo-plantare) e proteinuria. Lenvatinib ha dimostrato rispetto a sorafenib una minor percentuale di tossicità cutanee ed una maggiore percentuale di insorgenza di ipertensione arteriosa.

La gestione degli effetti collaterali correlati a lenvatinib deve prevedere la corretta informazione del paziente, tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

E' da sottolineare che l'insorgenza di eventi avversi quali ipertensione, diarrea, proteinuria, ipotiroidismo e disfonia, correla con una miglior prognosi (Sung M et al, ASCO GI 2019) ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi, al fine di evitare l'interruzione definitiva della terapia, peraltro necessaria solo in una minoranza di pazienti, in caso di tossicità severa e inaccettabile.

Sulla base dei risultati ottenuti, il lenvatinib è stato approvato dall'EMA nel 2018 per il trattamento di prima linea dei pazienti con HCC e sarà rimborsabile in Italia nei prossimi mesi.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	12 mg o 8 mg die in base al peso corporeo
Primo livello di riduzione	8 mg o 4 mg die in base al peso corporeo
Secondo livello di riduzione	4 mg die o 4 mg ogni 2 giorni in base al peso corporeo

La Tabella 7 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con lenvatinib, adottate nello studio REFLECT.

Tabella 7. Riduzioni di dose per tossicità da lenvatinib

MODIFICHE RISPETTO ALLA DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA DI LENVATINIB			
Dose iniziale		Peso corporeo ≥ 60 kg 12 mg (tre capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)	Peso corporeo < 60 kg 8 mg (due capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)
Tossicità persistenti e intollerabili di grado 2 o 3^a			
Reazioni avverse	Modifiche	Dose modificata^b (Peso corporeo ≥ 60 kg)	Dose modificata^b (Peso corporeo < 60 kg)
Prima comparsa ^c	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	8 mg (due capsule da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg)
Seconda comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni
Terza comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni	Interrompere
Tossicità pericolose per la vita (Grado 4): interrompere^e			
a. Avviare la gestione medica per nausea, vomito o diarrea prima della sospensione o riduzione della dose b. Ridurre la dose in successione in base al livello di dose precedente (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg a giorni alterni) c. Tossicità ematologica o proteinuria: non è richiesta alcuna modifica della dose per la prima comparsa d. Per la tossicità ematologica, la terapia può ricominciare quando si riduce al grado 2; proteinuria, riprendere quando si riduce a un valore inferiore a 2 g/24 ore e. Escludendo le anomalie di laboratorio ritenute non pericolose per la vita, che devono essere gestite come grado 3			
REAZIONI AVVERSE CHE RICHIEDONO UNA RIDUZIONE DI DOSAGGIO			
Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere lenvatinib

Ipertensione	Grado 3 (nonostante una terapia antipertensiva ottimale)	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0, 1 o 2
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Proteinuria	≥ 2 g/24 ore	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a meno di ≥ 2 g/24 ore
Sindrome nefrosica	-----	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Compromissione o insufficienza renale	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Disfunzione cardiaca	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile	Qualsiasi grado	Interruzione temporanea del farmaco	Considerare la ripresa del trattamento a dose ridotta in caso di riduzione a grado 0-1
Epatotossicità	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Tromboembolia arteriosa	Qualsiasi grado	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Emorragia	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1

	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Perforazione o fistola GI	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Fistola non GI	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Prolungamento dell'intervallo QT	> 500 ms	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a < 480 ms o ritorna ai valori iniziali
Diarrea	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4 (nonostante terapia)	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento

*Le anomalie di laboratorio di grado 4 giudicate non potenzialmente pericolose per la vita possono essere gestite secondo le modalità previste per le reazioni severe (ad es. di grado 3)

QUESITO n°10: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale, in classe di Child-Pugh A, lenvatinib potrebbe essere impiegato in prima linea di trattamento al posto di sorafenib?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale, in classe di Child-Pugh A, il trattamento in prima linea con lenvatinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al trattamento con sorafenib

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo scopo dello studio REFLECT era determinare se lenvatinib non fosse inferiore a sorafenib nell'HCC avanzato: OS era l'endpoint primario, TTP e ORR erano gli endpoint secondari. Il margine di non inferiorità è stato fissato a 1,08. 954 pazienti sono stati randomizzati a ricevere lenvatinib (n = 478) 12 mg al giorno per peso corporeo ≥ 60 kg o lenvatinib 8 mg al giorno per peso corporeo < 60 kg nel gruppo lenvatinib o sorafenib (n = 476) 400 mg due volte al giorno in cicli di 28 giorni (braccio di controllo). Una OS mediana di 13,6 mesi (IC 95% 12,1-14,9) e 12,3 mesi (IC 95% 10,4-13,9) è stata raggiunta nel braccio di lenvatinib e nel braccio di sorafenib, rispettivamente, con un HR di 0,92 (95% CI 0.79-1.06), soddisfacendo così i criteri di non inferiorità. L'endpoint secondario di PFS [7,4 mesi nel braccio sperimentale (IC 95% 6,9-8,8) e 3,7 mesi (IC 95% 3,6-4,6) nel braccio di controllo] era a favore di lenvatinib. Allo stesso modo, il braccio con lenvatinib ha mostrato un ORR migliore del braccio sorafenib (criterio mRECIST), con ORR del 24,1% (20,2-27,9) e del 9,2% (6,6-11,8), rispettivamente (OR 3,13 p <0,0001). Tra gli eventi avversi di qualsiasi grado l'ipertensione si è manifestata maggiormente nei pazienti del braccio lenvatinib (42% vs 30%), mentre l'eritrodisestesia palmo-plantare (52%) è stata più frequente tra i pazienti trattati con sorafenib, come atteso. Pertanto, i profili di sicurezza e tollerabilità di lenvatinib sono compatibili con le precedenti esperienze con il farmaco.

Complessivamente, valutati gli attesi profili di tollerabilità del lenvatinib ed i benefici rispetto al sorafenib in termini di controllo di malattia, si stima favorevole il rapporto rischio/beneficio nell'impiego di lenvatinib in prima linea di trattamento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	7	0	0

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: trattati di studio in aperto, per cui il rischio di performance e detection bias non è trascurabile a causa dell'assenza di un valutatore in cieco; il 70% dei pazienti arruolati era asiatico, ciò pone dei limiti di generalizzabilità dei risultati; ampio IC ed un numero ridotto di eventi (imprecisione dei risultati).

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

Seconda linea

QUESITO n°11: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, in progressione dopo terapia di prima linea con sorafenib, e' indicato il trattamento con regorafenib? (raccomandazione GRADE)

Lo studio di fase III RESORCE, condotto in tutto il mondo, ha dimostrato l'efficacia di regorafenib, inibitore multichinasico con struttura simile a sorafenib, alla dose di 160 mg al giorno per via orale per 21 giorni ogni 28 giorni, proseguito fino a progressione di malattia o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile, in pazienti con funzione epatica ben conservata (Child-Pugh A), ECOG PS 0-1, in progressione a sorafenib¹⁸⁸. Lo studio

ha riportato un aumento di sopravvivenza statisticamente significativo da 7,8 mesi con placebo a 10,6 mesi con regorafenib (HR = 0,63, 95% CI 0,50-0,79, $p < 0,0001$) (**Livello di evidenza 1+**). Una successiva analisi esploratoria ha inoltre mostrato come la sequenza di trattamento sorafenib-regorafenib possa consentire di ottenere una sopravvivenza mediana di 26 mesi (95% CI 22,6-28,1)¹⁸⁹

In tutti gli ulteriori obiettivi di efficacia, sopravvivenza libera da progressione, tempo alla progressione, tasso di risposte e di controllo di malattia, regorafenib è risultato statisticamente superiore al placebo. È da sottolineare che i pazienti in studio dovevano aver tollerato il trattamento con sorafenib alla dose di almeno 400 mg al giorno e che i pazienti che avevano sospeso sorafenib per tossicità erano esclusi dallo studio. Il trattamento è stato globalmente ben tollerato e gli eventi avversi di grado 3-4 maggiormente osservati sono stati ipertensione (15% dei pazienti), HFSR (13%), astenia (9%) e diarrea (3%). La qualità di vita è risultata sostanzialmente simile nei due bracci di trattamento. La gestione degli effetti collaterali (in particolare HFSR) correlati a regorafenib deve prevedere la corretta informazione del paziente in modo che possa mettere in atto misure preventive (in particolare per la tossicità cutanea), tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata¹⁸⁹.

È importante notare che, come con sorafenib, l'insorgenza di eventi avversi dermatologici correla con una miglior prognosi ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi, al fine di evitare l'interruzione definitiva della terapia, peraltro necessaria solo in una minoranza di pazienti, in caso di tossicità severa e inaccettabile (Bruix J et al. ASCO GI 2018). L'efficacia di regorafenib è stata confermata nei diversi sottogruppi di pazienti analizzati compresi i pazienti con elevati valori basali di AFP. Tale marcatore è risultato infatti avere un valore prognostico negativo ma non predittivo di efficacia del trattamento con regorafenib¹⁹⁰.

Sulla base dei risultati ottenuti, regorafenib è stato approvato dall'EMA nel 2017, per il trattamento dei pazienti affetti da HCC precedentemente trattati con sorafenib. Il trattamento è rimborsabile in Italia, limitatamente ai pazienti in classe A di Child-Pugh in progressione a sorafenib, a partire dal settembre 2018.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo lo schema qui di seguito riportato.

Dose piena	160 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni
Primo livello di riduzione	120 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni
Secondo livello di riduzione	80 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni

La Tabella 8 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con regorafenib, adottate nello studio RESORCE.

Tabella 8. Riduzioni di dose per tossicità da regorafenib

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECCETTO HSFR, AUMENTO AST e/o ALT, IPERTENSIONE)			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica dei tempi di somministrazione	Modifica della dose	Dose per i cicli successivi
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica

Grado 3	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento di grado ≤ 2	Riduzione di un livello di dose	Se la tossicità rimane di grado ≤ 2 , si può considerare il re-incremento della dose. Se ricompare una tossicità di grado ≥ 3 è indicato ridurre definitivamente la dose
Grado 4	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento di grado ≤ 2	Riduzione di un livello di dose. Può essere considerata l'interruzione permanente del trattamento	
AUMENTO ALT e/o AST			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento
Grado 0-2	Nessuna modifica. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Nessuna modifica, eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Nessuna modifica, eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento
Grado 3	Interrompere trattamento. Eseguire controllo di AST, ALT e bilirubina fino al raggiungimento di un grado ≤ 2 o fino al raggiungimento di valori uguali al basale. Ridurre il farmaco di una dose. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane. Se i valori rimangono stabili per due cicli si può considerare il re-incremento di dose con controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Interrompere trattamento. Eseguire controllo di AST, ALT e bilirubina fino al raggiungimento del grado ≤ 2 o fino al raggiungimento di valori uguali al basale. Ridurre il farmaco di una dose. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane. Se i valori rimangono stabili per due cicli si può considerare il re-incremento di dose con controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Interrompere il trattamento

Grado 3 con ALT o AST > 8 × ULN e un concomitante aumento della bilirubina (di qualsiasi grado) rispetto ai valori precedenti	Come sopra. In caso di valutazione negativa del rischio-beneficio, prendere in considerazione l'interruzione del trattamento	Interrompere il trattamento	
Grado 4	Interrompere il trattamento		
HAND-FOOT SKIN REACTION			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Evento	Modifica di dose suggerita	
Grado 1 Minime reazioni cutanee a mani o piedi (es, disestesie, eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore.	Qualsiasi	Mantenere il livello di dose e istituire immediatamente misure di sostegno per il sollievo sintomatico	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Evento	Modifica di dose suggerita	
Grado 2 Reazioni cutanee a mani o piedi (es, eritema, edema) con dolore limitanti le attività della vita quotidiana	1° evento	Può essere utile ridurre la dose di regorafenib; se i sintomi non migliorano o si ripresentano, interrompere il trattamento per ≥7 giorni, fino a che la tossicità si risolve	
	Nessun miglioramento entro 7 giorni o secondo evento	Interrompere la terapia fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Riprende il trattamento con riduzione di un livello di dose	
	3° evento	Interrompere la terapia fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprende il trattamento, ridurre la dose di un ulteriore livello di dose (due livelli di dose totale)	
	4° evento	Interrompere il trattamento	

Grado 3 Severe alterazioni cutanee (es, desquamazione, vesciche, ulcere, sanguinamento) con importante dolore, che rendono non possibili le attività della vita quotidiana	1° evento	Istituire immediatamente misure di supporto. Interrompere il trattamento per un minimo di 7 giorni fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprende il trattamento, ridurre la dose di un livello di dose. Se la tossicità non si ripresenta si può considerare il re-incremento di dose	
	2° evento	Istituire immediatamente misure di supporto. Interrompere il trattamento per un minimo di 7 giorni fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprendere il trattamento, ridurre la dose di un ulteriore livello di dose (due livelli di dose totale). Se la tossicità non si ripresenta si può considerare il re-incremento di dose	
	3° evento	Interrompere il trattamento	
IPERTENSIONE ARTERIOSA			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Definizione	Terapia antipertensiva	Dosaggio regorafenib
Grado 1	Preipertensione (sistolica 120-139 mmHg o diastolica 80-89 mmHg)	Nessuna terapia	Continuare regorafenib senza riduzione con monitoraggio della pressione arteriosa
Grado 2	Sistolica 140-159 mmHg o diastolica 90-99 mmHg oppure Aumento sintomatico della diastolica > 20 mmHg se precedentemente nella norma	Trattare con l'obiettivo di raggiungere valori di pressione diastolica ≤90 mmHg: - Se in precedenza era entro i limiti normali, iniziare una monoterapia antipertensiva - Se il paziente già assume un farmaco ipertensivo aumentare la dose	Continuare regorafenib Se sintomatica, interrompere regorafenib fino alla scomparsa dei sintomi e diastolica ≤90 mmHg. Quando regorafenib viene riavviato, continuare allo stesso livello di dose
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Definizione	Terapia antipertensiva	Dosaggio regorafenib
Grado 3	Sistolica ≥160 mmHg o diastolica ≥100 mmHg Oppure Necessità di terapia antipertensiva con più di un farmaco o superiore a quella precdentemente in uso	Trattare con l'obiettivo di raggiungere valori di pressione diastolica ≤90 mmHg: -Iniziare terapia antipertensiva e/o -Aumentare dose del farmaco ipertensivo e/o -Aggiungere ulteriore farmaco ipertensivo	Interrompere regorafenib fino a pressione diastolica ≤90 mmHg, se sintomatica fino a quando i sintomi si risolvono. Quando regorafenib viene riavviato, continuare allo stesso livello di dose. Se la pressione arteriosa non è controllata con l'aggiunta di una nuova terapia intensiva ridurre di un livello di dose. Se ricomparsa di grado 3 nonostante la riduzione della dose e la terapia antiipertensiva, ridurre di un altro livello di dose

Grado 4	Paziente in pericolo di vita (ad esempio ipertensione maligna, deficit neurologici transitori o permanenti, crisi ipertensiva)		Interrompere il trattamento
----------------	--	--	-----------------------------

QUESITO n°12: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, in progressione dopo terapia di prima linea con sorafenib, e' indicato il trattamento con regorafenib?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, in progressione dopo terapia di prima linea con sorafenib, il trattamento con regorafenib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio RESORCE è stato il primo studio di fase 3 a mostrare un beneficio in OS rispetto al placebo in pazienti in progressione dopo trattamento con sorafenib. In un'analisi successiva, in un sottogruppo ben selezionato di pazienti, che aveva tollerato il sorafenib, la sequenza dei 2 farmaci portava ad una mOS di 26 mesi vs i 19.2 mesi del placebo. Pertanto, allo scopo di rendere il trattamento con regorafenib efficace bisognerebbe imparare a gestire le tossicità farmaco-correlate, non rinviando l'inizio della terapia con sorafenib dopo i trattamenti locoregionali e conseguentemente iniziando la seconda linea con regorafenib alla prima progressione radiologica durante il sorafenib.

Nel complesso, valutando il profilo di rischio/beneficio del trattamento, il Panel conclude come il regorafenib rappresenti un'opzione terapeutica in seconda linea di trattamento, poiché ha apportato un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al placebo nei pazienti affetti da HCC che progrediscono dopo trattamento con sorafenib, con un profilo di tossicità compatibile con le precedenti esperienze con il farmaco.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Allo stato attuale, non abbiamo dati sull'efficacia e sulla sicurezza di regorafenib nei pazienti intolleranti al sorafenib, in quanto questi pazienti non sono stati inclusi nello studio di fase III.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:
è uno studio con 40% dei pazienti arruolati di razza asiatica (limite di generalizzabilità dei risultati alla popolazione caucasica) ed un numero ridotto di eventi (limite di imprecisione dei risultati).

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

Quesito n°13: Nei pazienti affetti da epatocarcinoma avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, trattati con una prima linea di trattamento con sorafenib e con una eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con cabozantinib?

Nello studio CELESTIAL¹⁹¹ studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III, i pazienti in classe Child-Pugh A, con epatocarcinoma avanzato o intermedio, in quest'ultimo caso non eleggibili per trattamenti locoregionali, trattati con una prima linea con sorafenib e con una eventuale ulteriore linea di trattamento, in progressione ad almeno una linea, sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere cabozantinib, inibitore multichinasico con azione antiangiogenica e a livello delle vie di MET e AXL, per via orale alla dose di 60 mg al giorno continuativamente versus placebo. L'endpoint primario era la sopravvivenza. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposte obiettive (ORR). Altri obiettivi includevano tollerabilità, qualità di vita, farmacocinetica e analisi di biomarcatori. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi ad interim in quanto aveva raggiunto l'endpoint primario. Cabozantinib infatti ha migliorato la sopravvivenza globale (HR 0,76; 95% CI 0,63-0,92, $p = 0,0049$); la sopravvivenza mediana è stata di 10,2 mesi (95% CI 9,1-12,0) per cabozantinib rispetto a 8 mesi (95% CI 6,8-9,4) per il placebo. **(Livello di evidenza 1+)**. Anche in tutti gli altri obiettivi di efficacia cabozantinib è risultato statisticamente superiore al placebo. Nei pazienti trattati con sorafenib come unica precedente linea di trattamento la sopravvivenza mediana è stata di 11,3 mesi (95% CI 9,5-13,9) con cabozantinib rispetto a 7,2 mesi (95% CI 5,8-9,3) con placebo, con un HR di 0,70 (95% CI 0,55-0,88).

Eventi avversi di grado 3-4 sono stati osservati nel 68% dei pazienti trattati con cabozantinib e nel 36% dei pazienti trattati con placebo. I più frequenti sono stati tossicità cutanea (17% nel gruppo cabozantinib rispetto a nessun paziente nel gruppo placebo), ipertensione (16% vs 2%), incremento delle AST (12% vs 7%), fatigue (10% vs 4%) e diarrea (10% vs 2%).

La gestione degli effetti collaterali correlati a cabozantinib deve prevedere la corretta informazione del paziente, tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

Ulteriori analisi hanno confermato l'efficacia e il profilo di tollerabilità di cabozantinib in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, compresi i pazienti con elevati valori basali di AFP (Kelley RK et al. ESMO 2018). E' stata inoltre osservata una correlazione tra riduzione dei valori di AFP in corso di trattamento con cabozantinib e una migliore prognosi (Kelley RK et al. ASCO GI 2019) ed è stato osservato un vantaggio in termini di qualità di vita con cabozantinib rispetto a placebo (Abou-Alfa GK et al. ASCO GI 2019).

Sulla base dei risultati ottenuti, cabozantinib è stato approvato dall'EMA nel 2019 per il trattamento dei pazienti con HCC precedentemente trattati con sorafenib e sarà rimborsabile in Italia nei prossimi mesi.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	60 mg die
Primo livello di riduzione	40 mg die
Secondo livello di riduzione	20 mg die

La Tabella 9 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con cabozantinib, adottate nello studio CELESTIAL.

Tabella 9. Riduzioni di dose per tossicità da cabozantinib

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECCETTO ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE, PROTEINURIA E IPERTENSIONE)	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
Grado 0-1	Nessuna modifica
Grado 2 intollerabili e che non possono essere gestite mediante una riduzione della dose o una terapia di supporto	A discrezione del medico ridurre o interrompere il trattamento finché la reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1. E' raccomandata una riduzione/interruzione del trattamento più breve possibile
Grado 3 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	- Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 - Riprendere il trattamento a una dose ridotta
Grado 4 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	- Interrompere il trattamento Istituire una terapia medica appropriata - Se la gravità della reazione avversa si riduce a un grado ≤ 1, riprendere il trattamento a una dose ridotta - Se la reazione avversa non si risolve, interrompere definitivamente il trattamento
PROTEINURIA	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
≤ 1 mg/mg ($\leq 113,1$ mg/mmol)	Nessuna modifica

> 1 e < 3,5 mg/mg (>113,1 e <395,9 mg/mmol)	- Nessuna modifica - Eseguire proteinuria delle 24 ore - Eseguire il rapporto tra le concentrazioni urinarie di proteine e creatinina (UPCR) entro 7 giorni e poi una volta alla settimana - Se UPCR è nella norma in due valutazioni successive si può ritornare alle tempistiche di controllo precedenti
3,5 mg/mg (≥ 395,9 mg/mmol)	- Sospendere il trattamento in attesa di ripetere UPCR entro 7 giorni e / o eseguire proteinuria delle 24 ore: -Se proteinuria ≥ 3,5 mg/mg continuare la sospensione del trattamento ed eseguire rivalutazione a sette giorni -Se UPCR si riduce fino a <2 mg/mg, ricominciare il trattamento a una riduzione di dose e eseguire EPCR settimanalmente fino a quando l'UPCR non si riduce a <1
Sindrome nefrosica	Interrompere il trattamento
ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
Grado 1 Minime reazioni cutanee a mani o piedi (es, disestesie, eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore.	- Il trattamento dello studio può essere continuato alla dose attuale se la tossicità è clinicamente insignificante e tollerabile - Diversamente, il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo. Iniziare crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno - Rivalutazione del caso settimanalmente; se la tossicità peggiora in qualsiasi momento o non migliora dopo 2 settimane, procedere come da indicazioni per tossicità di grado 2
Grado 2 Reazioni cutanee a mani o piedi (es, eritema, edema) con dolore limitanti le attività della vita quotidiana	- Il trattamento può essere continuato se la tossicità è tollerata. Diversamente, il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo - Continuare con crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno e aggiungere analgesici per il controllo del dolore, se necessario - Rivalutazione del caso settimanalmente; se la tossicità peggiora in qualsiasi momento o non migliora dopo 2 settimane, procedere come da indicazioni per tossicità di grado 3
Grado 3 Severe alterazioni cutanee (es, desquamazione, vesciche, ulcere, sanguinamento) con importante dolore, che rendono non possibili le attività della vita quotidiana	- Interrompere il trattamento fino a riduzione della tossicità a Grado 0-1 - Continuare con crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno e aggiungere analgesici per il controllo del dolore, se necessario - Riprendere il farmaco al livello di dose inferiore - Interrompere definitivamente il farmaco se la tossicità si ripresenta a dose ridotta o se non migliora dopo 6 settimane di interruzione

IPERTENSIONE ARTERIOSA	
	Modifica del trattamento
>150 mmHg and <160 mmHg (Sistolica) O >100 mmHg and < 110 mmHg (diastolica)	- Ottimizzazione della terapia antipertensiva - Ridurre il farmaco al livello di dose inferiore in caso di persistenza di una pressione arteriosa diastolica > 100 o sistolica >150 mm Hg nonostante l'ottimizzazione della terapia antipertensiva (generalmente include l'uso di tre farmaci) - Se paziente asintomatico interrompere il farmaco
≥ 160 mm Hg (Sistolica) O ≥ 110 mm Hg (diastolica)	- Il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo - Aggiungere nuovi o ulteriori farmaci antipertensivi e / o aumentare la dose di farmaci esistenti, monitorando attentamente il soggetto per ipotensione - Ridurre ulteriormente il farmaco al livello di dose inferiore o interromperlo in caso di persistenza di una pressione arteriosa diastolica > 100 o sistolica >150 mm Hg nonostante l'ottimizzazione della terapia antipertensiva (generalmente include l'uso di tre farmaci) - Il farmaco deve essere interrotto se persistenza di valori pressori ≥ 160 mm Hg (sistolica) o ≥ 160 mm Hg (diastolica) o se il paziente risulta essere sintomatico
Crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva	Sospendere il trattamento

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC intermedio non eleggibili per trattamenti loco-regionali (o nei quali tali approcci abbiano fallito), pretrattati con sorafenib e una eventuale ulteriore linea di trattamento, in progressione ad almeno una di esse, il trattamento con cabozantinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva forte

Quesito n°14: Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, trattati con una prima linea di trattamento con sorafenib, e' indicato il trattamento con ramucirumab?

Nello studio REACH-2¹⁹², randomizzato, in doppio cieco, di fase III, i pazienti con diagnosi di HCC avanzato o intermedio, in quest'ultimo caso non eleggibili per trattamenti locoregionali, trattati con una prima linea di trattamento con sorafenib, in classe di Child-Pugh A, con livelli sierici di AFP ≥ 400 ng/mL, sono stati randomizzati a ricevere ramucirumab alla dose di 8 mg/kg ev ogni 2 settimane o placebo, in rapporto 2:1. Il razionale dello studio nasceva dal precedente studio REACH¹⁹³ in cui ramucirumab non aveva soddisfatto l'endpoint primario della sopravvivenza nella globalità dei pazienti arruolati in cui era stato documentato un beneficio significativo con ramucirumab rispetto a placebo nei pazienti con AFP ≥ 400 ng/mL.

L'endpoint primario dello studio REACH-2 era la sopravvivenza globale. Gli obiettivi secondari dello studio erano rappresentati da PFS, TTP (tempo alla progressione radiografica), ORR, qualità di vita e tollerabilità.

La sopravvivenza mediana è stata di 8,5 mesi (95% CI 7,0-10,6) con ramucirumab rispetto a 7,3 mesi (95% CI 5,4-9,1) con placebo con una differenza statisticamente significativa (HR = 0,710; 95% CI 0,531-0,949; p = 0,0199) (**Livello di evidenza 1+**). Anche per quanto riguarda PFS, TTP e tasso di controllo di malattia ramucirumab è risultato superiore rispetto a placebo mentre non vi è stata una differenza significativa in termini di tasso di risposte obiettive.

Il trattamento con ramucirumab è risultato ben tollerato, eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati nel 59% dei pazienti trattati con ramucirumab e nel 44% dei pazienti trattati con placebo. I più frequenti sono stati ipertensione (13% con ramucirumab vs 5% con placebo), iponatriemia (6 % vs 0), aumento delle AST (3% vs 5%), proteinuria reversibile (2%) e ascite (4% nel gruppo ramucirumab). Per quanto riguarda la valutazione della qualità di vita, il tempo mediano al peggioramento del FACT Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI-8) e del performance status non è risultato significativamente diverso tra i due gruppi di pazienti.

Una analisi combinata preplanificata dello studio REACH-2 e del sottogruppo dei pazienti con AFP ≥ 400 ng/mL dello studio REACH ha riportato una sopravvivenza mediana di 8,1 mesi con ramucirumab rispetto a 5 mesi con il placebo¹⁹⁴. Tale analisi ha messo inoltre in evidenza un vantaggio in termini di qualità di vita a favore di ramucirumab rispetto a placebo con una differenza statisticamente significativa nel tempo mediano al peggioramento del FHSI-8 (Zhu AX et al. ESMO 2018). Successive analisi hanno confermato il vantaggio di ramucirumab rispetto a placebo in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati e hanno evidenziato una correlazione tra riduzione dei valori di AFP in corso di trattamento e una migliore prognosi (Finn RS et al. ASCO GI 2019).

E' da sottolineare che lo studio REACH-2 è il primo studio positivo di fase III condotto su una popolazione di pazienti affetti da HCC avanzato selezionata mediante un biomarcatore.

Sulla base dei risultati ottenuti, ramucirumab è stato approvato dall'FDA nel 2019 per il trattamento dei pazienti con HCC precedentemente trattati con sorafenib e con valori basali di AFP ≥ 400 ng/mL e se ne attendono l'approvazione da parte dell'EMA e quindi la rimborsabilità in Italia.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	8 mg/kg ev ogni 2 settimane
Primo livello di riduzione	6 mg/kg ev ogni 2 settimane
Secondo livello di riduzione	4 mg/kg ev ogni 2 settimane

La Tabella 10 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in

corso di trattamento con ramucirumab, adottate nello studio REACH-2.

Tabella 10. Riduzioni di dose per tossicità da ramucirumab

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECCEPTE REAZIONI RELATE ALLA INFUSIONE, PROTEINURIA, IPERTENSIONE E ANOMALIE NEI PARAMETRI DI LABORATORIO)			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)		Modifica del trattamento	
Grado 2		- A discrezione del medico il farmaco puo essere interrotto fino ad un massimo di 21 giorni - La riduzione di dose non è indicata	
Grado 3		- Ritardare la somministrazione del farmaco fino a 21 giorni -Se l'evento si risolve (Grado <2) entro 21 giorni: riprendere la somministrazione del farmaco. Non è rischiesta una riduzione di dose -Se l'evento non si risolve (Grado >2) entro 21 giorni: interrompere il farmaco	
Grado 4		Interrompere definitivamente il trattamento	
ANOMALIE NEI PARAMETRI DI LABORATORIO			
Grado 3-4 (anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)		A discrezione del medico il farmaco puo essere ritardato fino a 21 giorni. Se la scelta del medico è di interrompere il farmaco devono essere seguite le seguenti istruzioni: -Se l'evento si risolve (Grado <2) entro 21 giorni: riprendere la somministrazione del farmaco. Non è rischiesta una riduzione di dose -Se l'evento non si risolve (Grado >2) entro 21 giorni: interrompere il farmaco	
Grado 3-4 (Anomalie clinicamente rilevanti degli esami di laboratorio)		Ritardare la somministrazione del farmaco fino a 21 giorni -Se l'evento avverso si risolve entro 21 giorni: -Primo evento: riprendere il trattamento. Non è indicata una riduzione di dose -Secondo evento: riprendere il trattamento ad un livello di dose inferiore. -Se l'avvento avverso non si risolve entro 21 giorni: interrompere il trattamento definitivamente	
REAZIONI CORRELATE ALLA INFUSIONE			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)		Modifica del trattamento	
Grado 1-2		- Riduzione della durata dell'infusione al 50% - Eseguire premedicazione ad ogni ciclo	
Grado 3-4		Interrompere definitivamente il trattamento	
PROTEINURIA			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento

Proteinuria = 2+ (Urostick)	- Somministrare il trattamento alla stessa dose - Eseguire entro 72 ore dalla successiva somministrazione la proteinuria nelle 24 ore: -Se proteine nell'urine inferiori a 2 gr/24 h somministrare il farmaco allo stesso dosaggio -Se proteine nell'urine superiori a 2 gr/24 h modificare il dosaggio come segue: -Primo o secondo evento: ritardare somministrazione fino ad un livello di proteine nell'urine < 2 gr/ 24 h. Se le proteine nell'urine rimangono superiori a 2 gr/24 h dopo 21 giorni interrompere il trattamento. -Terzo evento: interrompere il trattamento definitivamente -Se proteine nell'urine superiori a 3 gr/24 h o presenza di sindrome nefrosica: interrompere il trattamento definitivamente
Proteinuria >2+ (Urostick)	- Ritarda il trattamento fino a 21 giorni - Eseguire entro 72 ore dalla successiva somministrazione la proteinuria nelle 24 ore: -Se proteine nell'urine inferiori a 2 gr/ 24 h somministrare il farmaco allo stesso dosaggio -Se proteine nell'urine superiori a 2 gr/ 24 h modificare il dosaggio come segue: -Primo o secondo evento: ritardare somministrazione fino ad un livello di proteine nell'urine < 2 gr/ 24 h. Se le proteine nell'urine rimangono superiori a 2 gr/ 24 h dopo 21 giorni interrompere il trattamento. -Terzo evento: interrompere il trattamento -Se proteine nell'urine superiori a 3 gr/24 h o presenza di sindrome nefrosica: interrompere il trattamento definitivamente
IPERTENSIONE ARTERIOSA	
	Modifica del trattamento
Grado 2 o 3	- Ritardare la somministrazione del farmaco e massimizzare la terapia antipertensiva: -Se la tossicità si risolve (Grado <2) riprendere il farmaco alla stessa dose -Se la tossicità non si risolve (Grado <2) entro 21 giorni il farmaco deve essere interrotto
Grado 4 (Crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva)	Sospendere il trattamento definitivamente

6.3.2 Child-Pugh B e C

Quesito n° 15: Nei pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B e Child-Pugh C affetti da epatocarcinoma in stadio avanzato o intermedio non suscettibili di trattamento locoregionale è indicato l'utilizzo di sorafenib o di altri farmaci target?

L'evidenza relativa all'impiego di sorafenib nei pazienti in classe Child-Pugh B è limitata ai risultati osservati nella minoranza di pazienti inseriti nel precedente studio di fase II¹⁹⁵ (**Livello di evidenza 2++**), all'esiguo numero di pazienti inseriti in violazione al protocollo nello studio SHARP¹⁵² e a una serie di casistiche non controllate^{168,196-198} (**Livello di evidenza 2-**).

Tale evidenza conferma una prognosi peggiore per i pazienti in classe Child-Pugh B, condizionata dal rapido peggioramento della funzionalità epatica.

Per quanto riguarda lenvatinib, regorafenib, cabozantinib e ramucirumab, non vi è evidenza da studi di fase III positivi relativa all'utilizzo di tali farmaci in pazienti in classe di Child-Pugh B.

I pazienti in classe Child-Pugh C presentano una funzionalità epatica gravemente compromessa; per tale motivo non è indicato l'utilizzo della terapia sistemica e sono candidati alla sola terapia di supporto.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pz con HCC avanzato e funzionalità epatica piuttosto compromessa (classe Child-Pugh B), la terapia sistemica non dovrebbe essere utilizzata.	Negativa debole

6.3.3. Altri trattamenti sistemici.

Quesito n° 16: Nei pazienti affetti da epatocarcinoma in stadio avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti locoregionali è indicato l'utilizzo della chemioterapia?

L'impiego di farmaci chemioterapici nei pazienti con HCC, in elevata percentuale caratterizzati da compromissione più o meno marcata della funzionalità epatica, comporta un elevato rischio di tossicità. In aggiunta, l'HCC ha una scarsa chemio-sensibilità. I numerosi farmaci chemioterapici, sperimentati come agenti singoli o in combinazione, hanno fornito risultati deludenti, senza mai raggiungere una solida dimostrazione di efficacia. Tra i farmaci citotossici più sperimentati, si segnala la doxorubicina, impiegata come agente singolo.

Uno studio randomizzato condotto in Asia ha documentato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (2,93 vs 1,77 mesi, HR 0,62, $p < 0,001$) ma non in termini di sopravvivenza globale (6,40 vs 4,97 mesi, HR 0,80, $p = 0,07$), per lo schema FOLFOX4 rispetto alla doxorubicina¹⁹⁹. Va notato che la popolazione dello studio aveva caratteristiche diverse dai pazienti occidentali con HCC: oltre il 90% dei pazienti aveva un HCC correlato all'infezione da HBV, mentre poco più della metà erano cirrotici e, di questi, l'89% aveva una buona funzione epatica (Child-Pugh A). Questi risultati non possono quindi essere estrapolati nei pazienti occidentali.

Oltre a sottolineare la diversità tra pazienti asiatici ed occidentali, va ricordato che lo studio ha adottato un braccio di controllo (doxorubicina) che non è lo standard di riferimento. Pertanto, allo stato attuale, il trattamento chemioterapico nei pazienti cirrotici affetti da HCC avanzato non è supportato da evidenza scientifica solida, anche se lo schema FOLFOX4 può essere considerato in casi selezionati in assenza di alternative terapeutiche¹⁹⁹ (**Livello di evidenza 1-**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti cirrotici affetti da HCC avanzato la chemioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione, anche se lo schema FOLFOX4 può essere considerato in casi selezionati in assenza di alternative terapeutiche.	Negativa debole

Quesito n° 17: I pazienti affetti da epatocarcinoma in stadio avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti locoregionali dovrebbero essere seguiti presso un centro di riferimento?

I pazienti affetti da HCC dovrebbero essere inviati presso centri di riferimento dove possano essere valutati per l'inserimento in studi clinici. Infatti, i pazienti che non rientrano nelle categorie sopra citate per il trattamento con sorafenib e regorafenib e in un futuro prossimo con lenvatinib, cabozantinib e ramucirumab non hanno reali opzioni terapeutiche. L'inserimento in uno studio clinico è quindi fondamentale sia ai fini di ricerca sia per offrire a questi pazienti una possibilità di trattamento, anche per la complessità della patologia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti affetti da HCC dovrebbero essere inviati presso centri di riferimento per usufruire di possibilità terapeutiche ulteriori rispetto alle terapie standard	Positiva forte

6.4 Trattamento dell'HCC nel paziente non cirrotico

Il paziente non cirrotico con HCC ha una tolleranza ai trattamenti locoregionali assai migliore del paziente cirrotico. Nei paesi occidentali la sua incidenza è in aumento, soprattutto in rapporto con la malattia non alcolica del fegato grasso (NAFLD) e la sindrome metabolica (SM)²⁰⁰⁻²⁰². L'epatocarcinoma SM- e NAFLD-correlato può avere origine in assenza di cirrosi o grave fibrosi²⁰³⁻²⁰⁵. Tuttavia, il parenchima epatico in pazienti con SM-HCC non deve essere considerato normale: nel 50% dei casi ~~pazienti~~ è presente una steatosi da moderata a grave, mentre la steatoepatite non alcolica (NASH) è riscontrabile nel 25% dei casi^{203,206,207}. Un recente studio multicentrico italiano ha confermato che i pazienti con SM-HCC hanno alta morbidità (44%), grave morbidità (20%) e tassi di insufficienza epatica (13%) superiore a quella degli attuali standard dopo intervento chirurgico su fegato sano e simili ai pazienti con HCC HCV-correlato²⁰⁶. Tuttavia, la resezione chirurgica rappresenta, ovunque possibile, il trattamento migliore dell'HCC insorto su fegato non cirrotico e permette la rimozione di tumori anche di grandi dimensioni, in quanto questi pazienti tollerano estesissime resezioni di parenchima. Una recente analisi del Registro Europeo dei Trapianti di Fegato indica che il trapianto può essere proposto anche per l'HCC comparso su fegato non cirrotico e non resecabile, a condizione che non siano presenti invasioni vascolari e metastasi linfonodali, ma soprattutto nei pazienti che presentano una recidiva localizzata al fegato e non resecabile, comparsa a distanza di almeno un anno dalla resezione; infatti, in questi casi è possibile ottenere tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno all'80%. Per quanto riguarda la malattia in fase avanzata non suscettibile di trattamenti loco-regionali, il trattamento sistemico segue le stesse indicazioni riportate per il paziente cirrotico con funzione epatica ben conservata^{152,175,187,188} (classe di Child-Pugh A).

6.5 Follow-up

Aspetti clinici

- *Quali sono le procedure raccomandate per la diagnosi precoce di ripresa di malattia? Su quale evidenza si basano?*

Il vantaggio di un trattamento precoce della ripresa di malattia, nella fase asintomatica, rispetto ad un trattamento avviato a comparsa di sintomi *non è dimostrato da studi randomizzati*. Ad oggi mancano, infatti, studi randomizzati controllati nell'epatocarcinoma che possano indicare il follow-up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica, trapianto o trattamento ablativo. Tuttavia, i dati provenienti da piccole esperienze istituzionali suggeriscono un vantaggio in sopravvivenza nei pz suscettibili di trattamenti radicali (trapianto, resezione, ablazione) alla recidiva di malattia, in relazione alla possibilità di trattare radicalmente la malattia quando diagnosticata in una fase precoce²⁰⁸⁻²¹⁰. Recentemente, Hyder et al, mediante analisi retrospettiva su 1467 pz sottoposti a terapia locoregionale (no trapianto), non hanno osservato alcun vantaggio in OS da un follow up intensivo (una TAC/anno vs due TAC/anno)²¹¹. Ci può essere la possibilità di modificare l'intervallo di esecuzione della TAC in base a fattori di rischio come ad esempio la dimensione del tumore primario o i valori di AFP, poiché questi ultimi rifletterebbero il tempo di raddoppiamento del tumore²¹². Tale atteggiamento più intensivo, comunque, non impatterebbe significativamente sulla sopravvivenza.

Survivorship care

- *Indicazioni relative agli effetti collaterali più comuni di trattamenti farmacologici, radioterapia e chirurgia e alle modalità di rilevazione*

Il follow up dovrebbe rappresentare un efficace strumento di controllo delle complicanze precoci e/o tardive dopo trattamento radicale della patologia oncologica.

Tuttavia, in questo particolare sottogruppo di pazienti non sono raccomandate particolari procedure per la sorveglianza delle tossicità tardive, in quanto il paziente, solitamente affetto da epatopatia ad evoluzione cirrotica, può andare incontro ad un peggioramento della funzionalità epatica.

E' stato rilevato che i pazienti sottoposti a trapianto allogenico hanno, in confronto con la popolazione sana di pari età e sesso, un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, di malattia ossea e di secondi tumori.

Quando il trattamento primario consiste nella resezione chirurgica, la *safety* è strettamente influenzata dalla funzionalità epatica residua, anche indipendentemente dalle dimensioni del tumore asportato²¹³.

Il riconoscimento precoce e il trattamento dei fattori di rischio modificabili, in particolare l'assunzione di alcool, l'ipertensione (presente fino al 77%), il diabete (fino al 22%), l'obesità (fino al 40%), l'insufficienza renale (fino al 50%), e l'iperlipidemia (fino al 66%) sono necessari per mantenere il prolungamento della sopravvivenza²¹⁴. Pertanto, la visita di follow up dovrebbe provvedere ad informare i pazienti circa le possibili comorbidità *in itinere*, allo scopo di migliorare in toto la sopravvivenza e la qualità della vita.

Ad oggi, non ci sono dati solidi a supporto di un follow-up intensivo per secondi tumori.

Modalità organizzative

- *Modello sequenziale (prima fase specialistica e fase successiva territoriale) o condiviso*
- *Dovrebbe essere specificato che cosa può essere delegato al MMG*

Le Linee Guida per il trattamento dell'HCC²¹⁵⁻²¹⁷ propongono che il follow-up clinico e strumentale sia intensificato nei primi due anni, quindi semestrale²¹⁶. Nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico o ablativo percutaneo che abbiano mostrato una risposta completa si raccomanda di eseguire una metodica di imaging con contrasto ogni tre-quattro mesi per i primi due anni, ed ogni sei mesi successivamente. Uno studio retrospettivo giapponese indica chiaramente come con un intervallo di 4 mesi è possibile individuare una recidiva curabile in oltre l'80% dei pazienti²¹¹. L'osservazione può essere eseguita con l'ecografia e RM ogni 3 o 6 mesi. Le linee guida NCCN suggeriscono, inoltre, il dosaggio dell'AFP, se elevata alla diagnosi, ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni, ogni 6-12 mesi successivamente. Poiché nella maggior parte dei casi l'HCC insorge in pazienti cirrotici ed essendo il fegato cirrotico un fattore di rischio per l'HCC, non si prevede l'interruzione del follow-up²¹⁸.

Idealmente, in una patologia così complessa, il follow-up dovrebbe essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga chirurgo, oncologo medico, epatologo e radiologo interventista. Non è prevista la possibilità di affidare il paziente alla figura del MMG, proprio in virtù della complessità legata alla coesistenza, nella maggior parte dei casi, di una doppia patologia.

Una reale diversificazione delle modalità di follow up sulla scorta degli stadi o della caratterizzazione istologica/molecolare della neoplasia non è ad oggi disponibile. Alcuni studi retrospettivi hanno correlato alcuni parametri, quali la funzionalità epatica post-resezione, le dimensioni ed il numero delle lesioni e/o la presenza di invasione vascolare con la comparsa della recidiva²¹⁹⁻²²². In un recente lavoro prospettico la recidiva intraepatica di malattia è risultata essere più comune laddove il margine chirurgico risultava < 1 mm, ponendo le basi anche per un trattamento adiuvante, la cui utilità finora non è stata però dimostrata²²³. Anche il grado di differenziazione secondo Edmondson-Steiner e l'invasione vascolare sarebbero predittori di recidiva precoce²²⁴.

Il paziente unfit

- *Raccomandazione su modalità attenuate di follow up nel caso di pazienti non suscettibili di trattamento curativo in caso di diagnosi di ripresa di malattia*

Per il follow-up dei pazienti con insufficienza renale severa (<30 eGFR) va concordata con lo specialista nefrologo la metodica migliore e l'eventuale espansione di volume prima dei mdc a base di iodio. Resta un problema di costo/beneficio la scelta della RM con mdc epatobiliare.

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi successivamente	D	Positiva forte
Esami ematochimici + AFP	Emocromo, funzionalità epatica e renale ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi successivamente. Il dosaggio dell'AFP non trova indicazione per il follow-up dopo un trattamento che ha indotto una risposta completa.	D	Positiva forte

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
TC torace-addome-pelvi con m.d.c o RM con m.d.c. + TC torace senza	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni nei pazienti con funzione epatica buona o sufficiente (Child-Pugh A o B7) e risposta completa alla chirurgia o ad una tecnica ablativa percutanea (<i>motivato dalla possibilità di individuare una recidiva curabile nell'80% dei pazienti</i>). Ogni 6-12 mesi successivamente, da integrare /sostituire eventualmente con l'ecografia	D	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato identificazione di patologie cardiovascolari ed ossee. Rischio aumentato di secondi tumori.	D	Positiva forte
Procedure non raccomandate	Scintigrafia ossea; PET o TC-PET	D	Positiva forte
Dopo i primi 3 anni	In considerazione della complessità legata alla coesistenza della epatopatia cronica e della neoplasia è opportuno che il paziente sia seguito in ambito specialistico, preferibilmente multidisciplinare	D	Positiva forte

7. Le cure palliative

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fasi avanzate di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati

Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista, infermiere e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte di oncologi e infermieri il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Ove non disponibile un team di cure palliative, l'oncologo medico deve garantire un controllo adeguato dei sintomi a tutti i pazienti in fase metastatica in trattamento oncologico attivo, e promuovere l'attivazione di ambulatori integrati, per garantire a tutti i pazienti le cure palliative precoci e simultanee	Positiva debole
MOLTO BASSA	Ove disponibile un team di cure palliative, il modello integrato (cure palliative precoci e simultanee concomitanti alle terapie oncologiche attive) dovrebbe essere sempre preso in considerazione come prima opzione per i pazienti in fase metastatica o sintomatici	Positiva forte

8. Figure

Figura 1: Sorveglianza del paziente a rischio di HCC

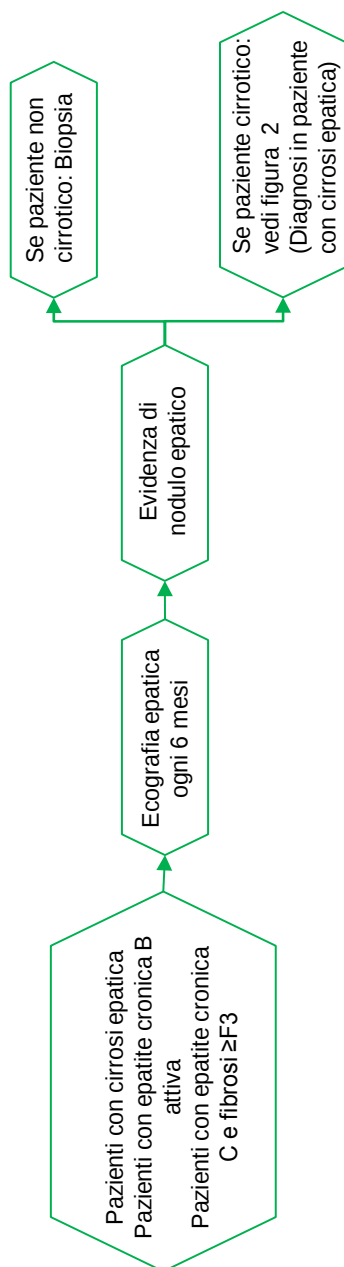
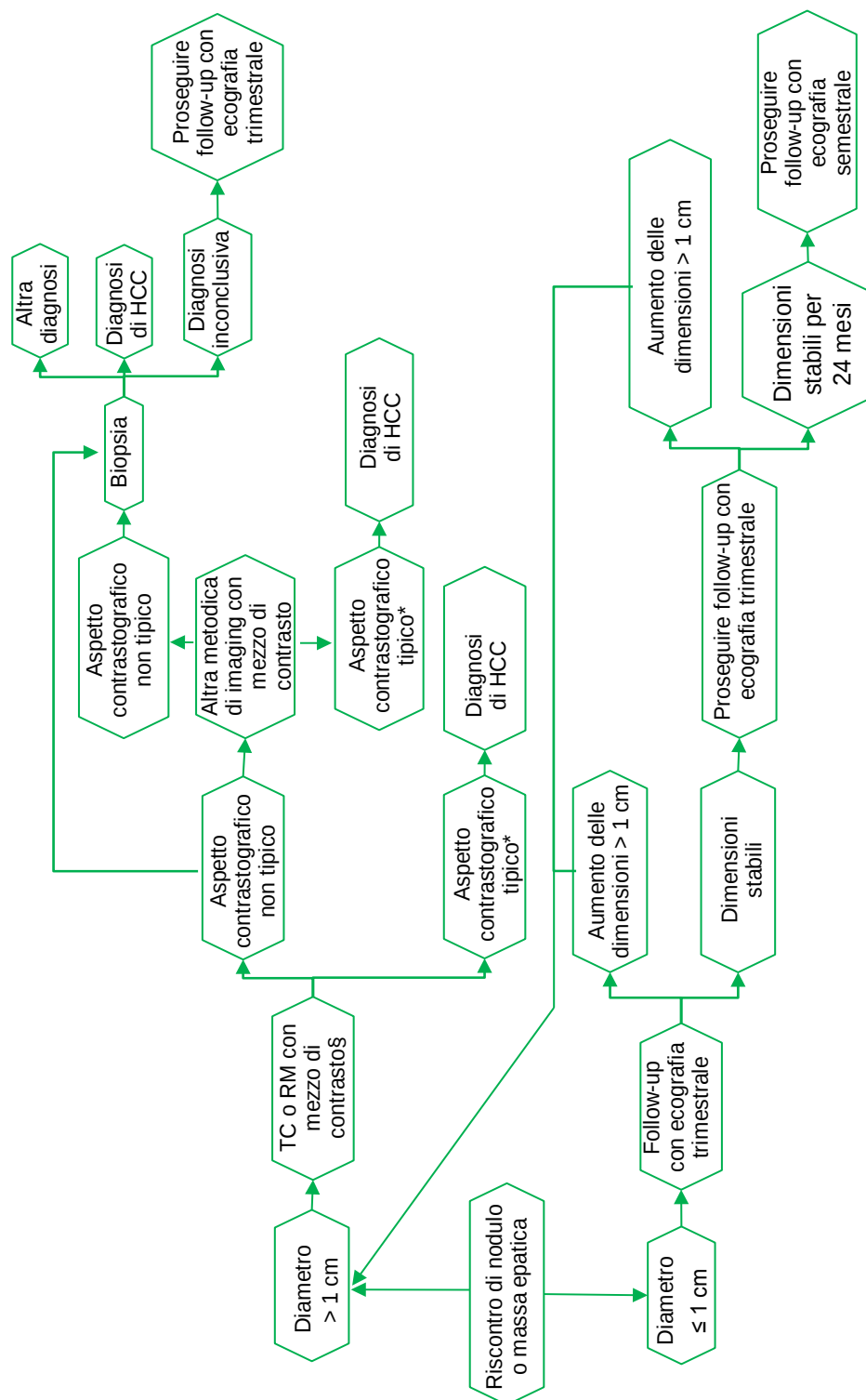
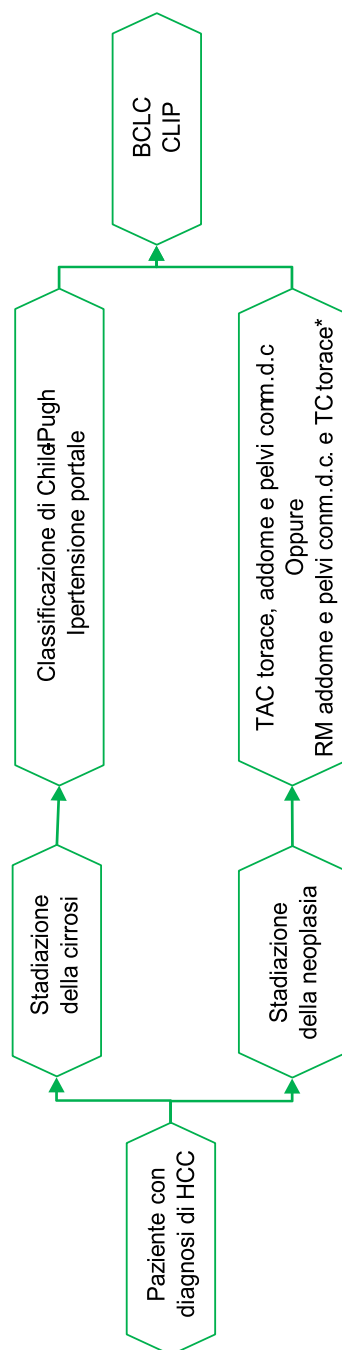


Figura 2: Diagnosi in paziente con cirrosi epatica



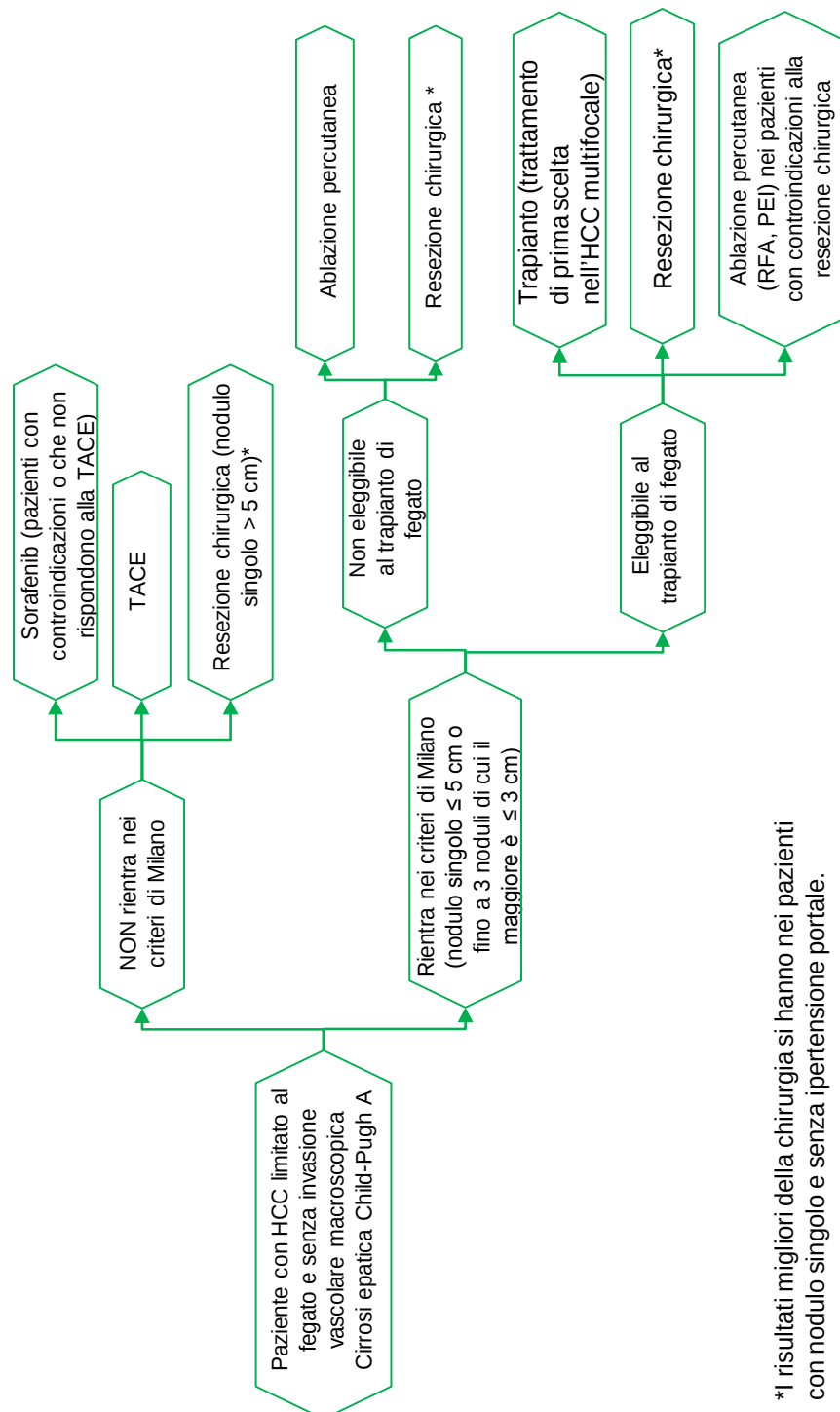
*Wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva
 Sul ruolo dell'ecografia con mezzo di contrasto è controverso e il risultato dipende dall'esperienza dell'operatore

Figura 3 Stadiazione e Prognosi del paziente cirrotico con HCC



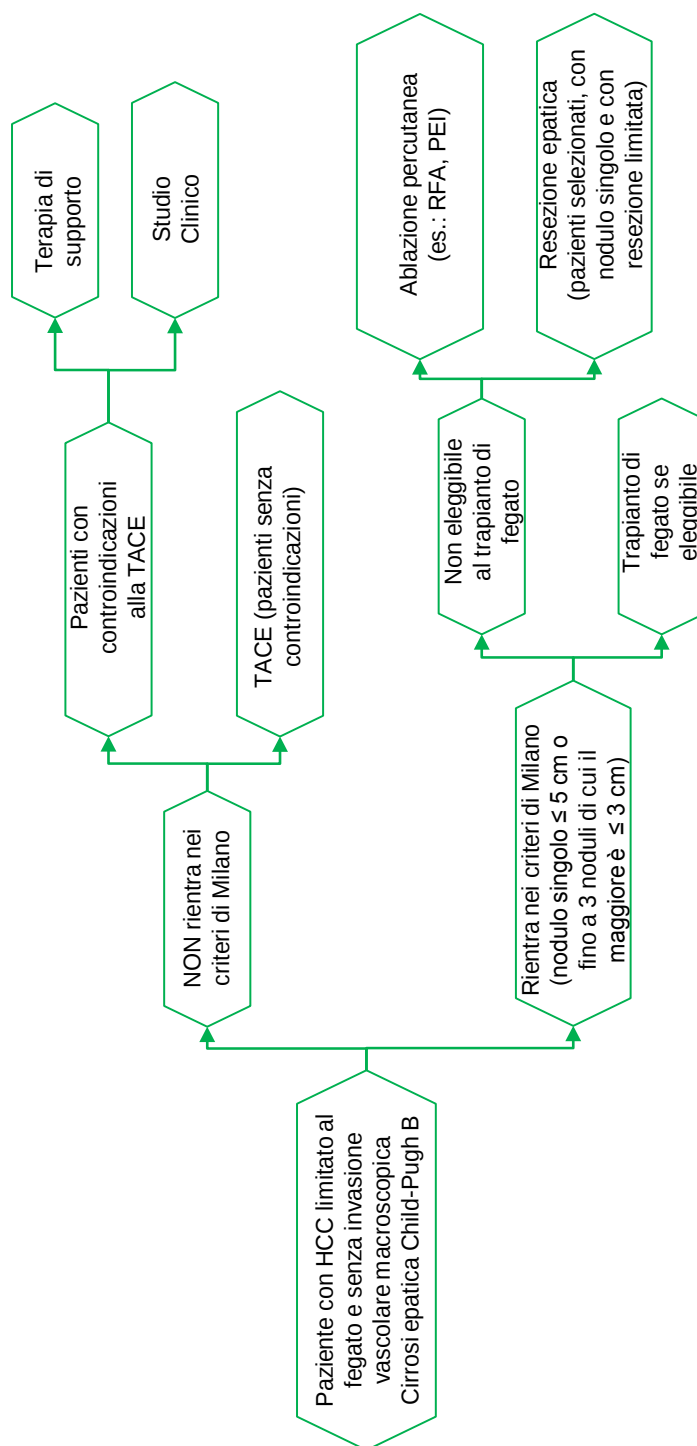
* La TC torace può essere sostituita dalla radiografia nel caso di HCC in stadio molto precoce (nodulo singolo fino a 2 cm), per l'estrema rarità delle metastasi.

Figura 4: Trattamento del paziente con HCC limitato al fegato e cirrosi Child-Pugh A



*I risultati migliori della chirurgia si hanno nei pazienti con nodulo singolo e senza ipertensione portale.

**Figura 5: Trattamento del paziente con HCC limitato al
fegato e cirrosi Child-Pugh B**



**Figura 6: Trattamento del paziente con HCC limitato al
fegato e cirrosi Child-Pugh C**

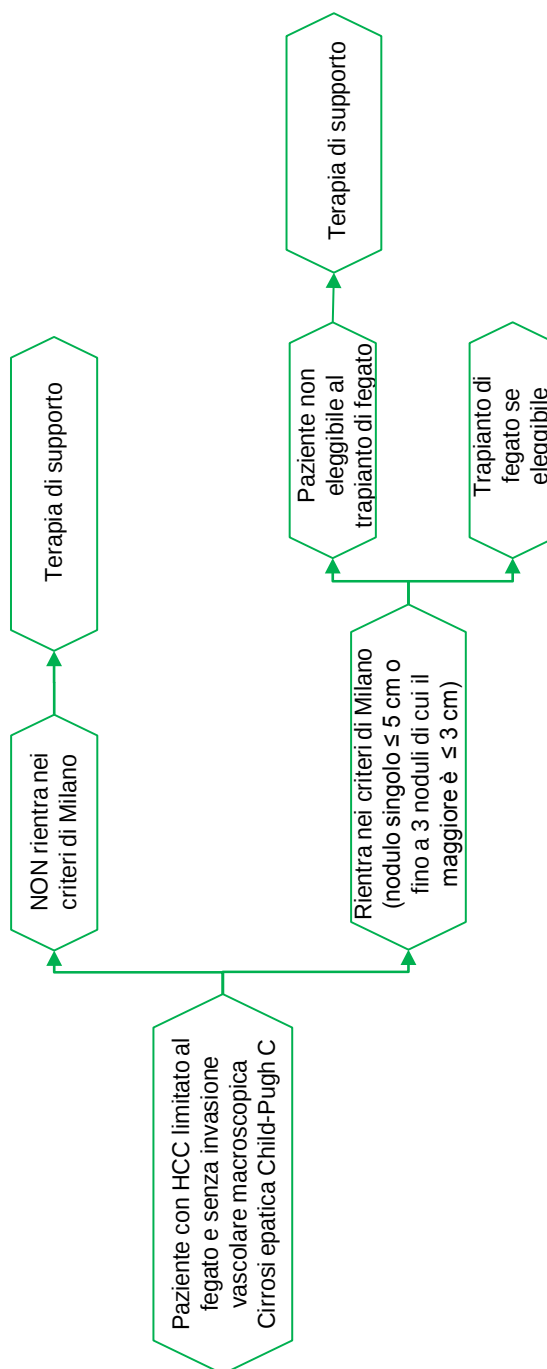


Figura 7: Trattamento del paziente con HCC avanzato

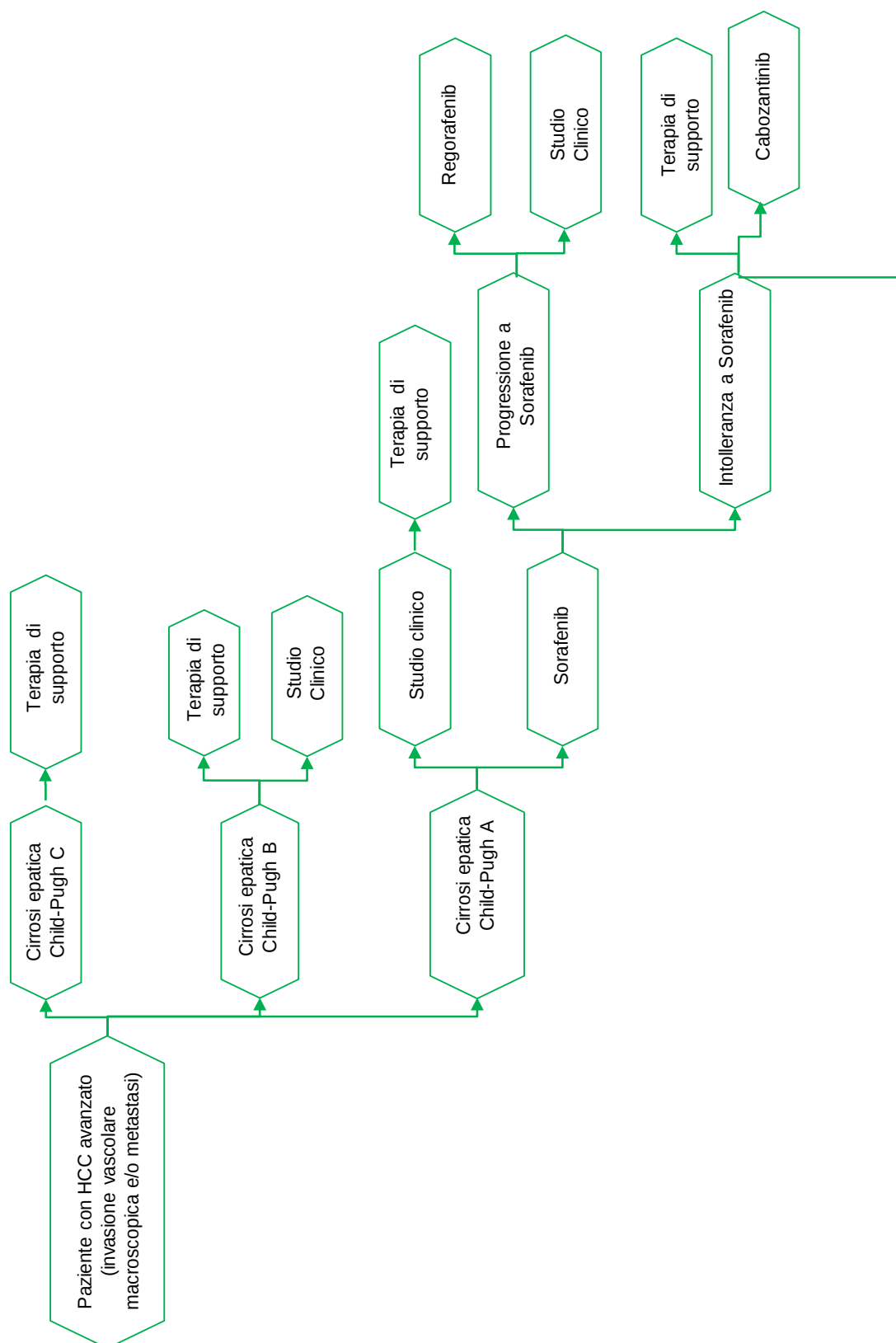
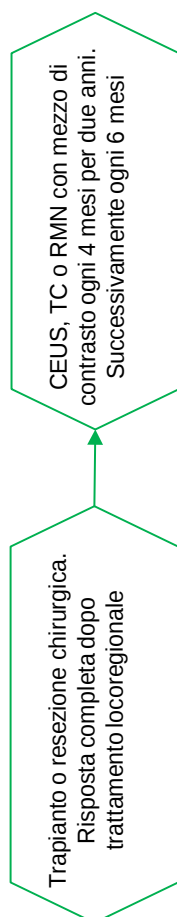


Figura 8: Follow-up dopo trattamento



9. Bibliografia

1. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al: Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:748–755, 2019
2. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al: Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 101:1348–55, 2009.
3. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al: Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology* Jul;151(1):130–139, 2016
4. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al: Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* Mar 5;158(5 Pt 1):329–37, 2013.
5. Waziry R, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 67(6):1204–1212, 2017
6. Kanwal F, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 153(4):996–1005, 2017.
7. Backus LI, et al. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology* 69(2):487–497, 2019
8. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al.; Rete Sicilia Selezione Terapia–HCV (RESIST-HCV). Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 155(2):411–421, 2018.
9. Nahon P, et al.; ANRS CO12 CirVir Group. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology* Nov;155(5):1436–1450, 2018.
10. Mariño Z, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. *J Hepatol* 70(5):874–884, 2019.
11. Poordad, F., et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 370: 1973–1982, 2014
12. Reddy, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 62: 79–86, 2015
13. Reig M, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 65:719–726, 2016
14. Conti F, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 65:727–733, 2016
15. Cabibbo G, et al; ITA.LI.CA study group. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 37(8):1157–1166, 2017
16. Cabibbo G, et al. Should we cure hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma while treating cancer? *Liver Int.* 38(12):2108–2116, 2018.
17. Nishibatake Kinoshita M, et al. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol.* 70(1):78–86, 2019
18. Singal AG, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology*. 156(6):1683–1692, 2019
19. Pol S. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 65:734–740, 2016
20. Cheung MC, et al.; HCV Research UK Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 65:741– 747, 2016
21. Virlogeux V, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 37:1122–1127, 2017
22. Waziry R, et al. Hepatocellular carcinoma risk following directacting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 67(6):1204–1212, 2017
23. Saraiya N, et al. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;00:1–1
24. Cabibbo G, et al. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 67:65–71, 2017
25. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, et al. Direct acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular

- carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol.* S0168-8278(19)30221-1, 2019
26. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 136:138–148, 2009
27. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 155:1828–1837, 2018
28. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 48:696–703, 2018
29. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Medicine* 2019; 17:95
30. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol.* 2019;71:523–533
31. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 153:996–1005, 2017.
32. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, et al. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 69:1088–1098, 2018
33. Nguyen MH, Yang HI, Le A, et al. Reduced incidence of hepatocellular carcinoma with tenofovir in chronic hepatitis B patients with and without cirrhosis—a propensity score matched study. *J Infect Dis* 219:10–18, 2019
34. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A: Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 101:422–34, 1996
35. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:417–22, 2004
36. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, et al. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 54:1998–2004, 2011
37. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 48:251–9, 2001
38. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al: Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 126:1005–14, 2004
39. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al: Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 102:2448–57; quiz 2458, 2007
40. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med* 2014
41. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al: Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* Dec;54(6):1987–97, 2011.
42. Han K-H, Kim DY, Park JY, et al: Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol* 47:538–44, 2013
43. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al: Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 59:387–96, 2010
44. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 154:1706–1718, 2018
45. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al: Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S108–12, 2004
46. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 154:1706–1718, 2018
47. Tayob N, Lok ASF, Do KA, Feng Z. Improved detection of hepatocellular carcinoma by using a longitudinal alpha-fetoprotein screening algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14:469–475, 2016
48. Roskams T, Kojiro M: Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 30:17–25, 2010
49. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al: Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:27–34, 2005
50. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, et al. Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2018 in press
51. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al: Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective

- validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47:97-104, 2008
52. Sangiovanni A, Mannini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV et al The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59:638-644.
 53. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:599-609
 54. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 15:245-59, 2011
 55. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49:658-64, 2009
 56. Cartier V, Crouan B, Esvan M, Oberti F, Michalak S, et al. Suspicious liver nodule in chronic liver disease: Usefulness of a second biopsy. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2018; 99: 493-499
 57. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22:983–993. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol*. 2003;39:208–214
 58. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al: Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 45:725-34, 2007
 59. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al: The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 50:746-54, 2009
 60. Lai JP, Chen ZM, Lok T, et al. Immunohistochemical stains of proliferating cell nuclear antigen, insulin-like growth factor 2 and clusterin help distinguish malignant from benign liver nodular lesions. *J Clin Pathol* 67:4649, 2014
 61. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: Imaging Patterns on Gadoteric Acid-enhanced MR Images and Their Value as an Imaging Biomarker. *Radiology* 267:776-86, 2013
 62. Kim HD, Lim YS, Han S, An J, Kim GA et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoteric acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology* 2015; 148:1371–82.
 63. Choi SH, Byun JH, Lim YS, Yu E, Lee SJ et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatol* 2016;64:1099–107
 64. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011; 21:1233–1242
 65. Guo J, Seo Y, Ren S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41:1960-1972
 66. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoteric acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:281-290
 67. Ayuso C, Forner A, Darnell A, Rimola J, García-Criado Á, Bianchi L, Vilana R, Oliveira R, Llarch N, Bruix J. Prospective evaluation of gadoteric acid magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in newly detected nodules ≤ 2 cm in cirrhosis. *Liver Int*. 2019;39:1281-1291
 68. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, staging, and management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750
 69. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules *J Hepatol*. 2018; 68:485-492
 70. Pomfret EA, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 16:262-278, 2010
 71. Choi SH, Byun JH, Kwon HJ, et al. The Usefulness of Gadoteric Acid-Enhanced Dynamic Magnetic Resonance Imaging in Hepatocellular Carcinoma: Toward Improved Staging. *Ann Surg Oncol* 2014.
 72. Guy J, Kelley RK, Roberts J, et al: Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:354-62, 2012
 73. Durand F, Valla D: Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 42:S110S107,

- 2005
74. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–70, 2001.
75. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 33(6):550-8, 2015.
76. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 63(3):743-52, 2015
77. Ripoli C, Genescà J, Araujo IK, et al: Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology* 2013
78. Tamaoki M, Toshikuni N, Matsueda K, et al. Influence of high risk esophageal varices on outcomes in hepatocellular carcinoma patients: benefits of prophylactic endoscopic therapies. *Hepatogastroenterology* 59:2557-63, 2012
79. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351:1521-31, 2004
80. Cabibbo G, et al; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 67(1):65-71, 2017
81. Cabibbo G, et al; Rete Sicilia Selezione Terapia – HCV (RESIST-HCV) and Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) Group. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol.* S0168-8278(19)30221-1, 2019
82. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 28:751-5, 1998
83. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 19:329–38, 1999
84. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 69(1):182-236, 2018.
85. Farinati F, et al; ITA.LI.CA study group. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med.* 26;13(4), 2016
86. Borzio M, et al. External validation of the ITA.LI.CA prognostic system for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Hepatology* 67(6):2215-2225, 2018
87. Vitale A, et al. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study. *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.14154, 2019
88. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 146(7):1691-700, 2013
89. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, et al: Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Onc* 24:ii15-ii23, 2013
90. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 21:1287-1295, 2013
91. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al, VOCAL Study Group. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology* 152(8):1954-1964, 2017
92. Miguët M, et al. Multidisciplinary meetings specific to hepatocellular carcinoma: How to proceed? *J Visc Surg.* 156(3):217-227, 2019.
93. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48 Suppl 1:S20-37, 2008
94. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al: Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 44:1543-54, 2006
95. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al: Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 236:602-11, 2002
96. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al: A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 137:850-5, 2009
97. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al: Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 134:1908-16, 2008
98. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, et al: Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of

- patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* Jan;64(1):79-86, 2016.
99. Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2014 Mar;155(3):512-21
 100. Zhou Y, Xu D, Wu L, et al: Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 396:1109-17, 2011
 101. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 143:469–75, 2008
 102. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243:321-8, 2006
 103. Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 51:1284-90, 2010
 104. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 242:36-42, 2005
 105. Lu MD, Kuang M, Liang LJ, et al. Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 86:801-5, 2006
 106. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 252:903-12, 2010
 107. Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:412-8
 108. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al: Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):426-32
 109. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol*. 68(4):783-797, 2018
 110. Chinnaratha MA, Chuang MY, Fraser RJ, et al. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 31(2):294-301, 2016
 111. Tan W, Deng Q, Lin S, et al. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 36:264-27, 2019.
 112. Vietti Violi N, Duran F, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3:317-325, 2018
 113. Nault JC, Sutter O, Nahon P, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol*. 68(4):783-797, 2018
 114. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al: Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 52:380-8, 2010
 115. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al: Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49:453-9, 2009
 116. Chen QW, Ying HF, Gao S, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 40:309-314, 2016.
 117. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL et al. Radiofrequency ablation ver-sus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the national cancer database. *J Clin Oncol* 2018; 36: 600–608
 118. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 46:257-63, 2014.
 119. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693-9, 1996
 120. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al: Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 17 Suppl 2:S44-57, 2011
 121. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al: I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant* Oct;15(10):2552-61, 2015
 122. http://www.webaisf.org/media/37327/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
 123. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma:

- resection versus transplantation. *Hepatology* 30:1434-40, 1999
124. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 50:123-8, 2002
 125. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 61:1968-77, 2015.
 126. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of downstaging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 8:2547-57, 2008
 127. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al: I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant* 15:2552-61, 2015
 128. Berry K, Ioannou GN. Comparison of Liver Transplant-Related Survival Benefit in Patients With Versus Without Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Gastroenterology* 149:669-80, 2015
 129. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and Hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 12:706-17, 2012
 130. Cillo U, Vitale A, Volk ML, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis* 42:642-9, 2010
 131. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 12:654-62, 2011
 132. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 7:2587-96, 2007
 133. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10:3543, 2009
 134. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Liver Transplantation French Study Group. *Gastroenterology* 143:986-94, 2012.
 135. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al: Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 62:158-65, 2015
 136. Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, et al: Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 12:358-60, 2006
 137. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al: Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 135:468-76, 2008
 138. Brown RS, Jr.: Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 134:1802-13, 2008
 139. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 53:1570-79, 2011
 140. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 13:122-9, 2007
 141. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for end-stage liver disease allocation era. *Hepatology* 54:1313-21, 2011
 142. Lee HS. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue. *Dig Dis* 25:296-8, 2007
 143. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734-9, 2002
 144. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-71, 2002
 145. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 108:1252-9, 2013.
 146. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al: Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. Jun 10;34(17):2046-53, 2016
 147. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al: Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22:1545-52, 2011
 148. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*; 111:255-64, 2014

149. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943
150. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332:1256-61, 1995
151. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010 Feb;30(1):52-60
152. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
153. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 57(4):821-9, 2012
154. Huo Y, Eslick G. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 1:756–765, 2015.
155. Lu L, Zeng J, Wen Z. (2019). "Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults." *The Cochrane database of systematic reviews* 2: CD012244-CD012244.
156. Xie H, Yu H, Tian S, et al. What is the best combination treatment with transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma? a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget* Vol. 8, (No. 59), pp: 100508-100523, 2018
157. Edeline J, et al.: Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Edeline J, et al.: Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:635–643.
158. Sangro B. et al: Radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. European Network on Radioembolization with Yttrium-90 resin microspheres (ENRY). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2018.
159. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al: SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1624-1636
160. Chow PKH et al. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. 2017 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): Abs 4002
161. Golfieri R, Bilbao JJ, Carpanese L, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 59:753-61, 2013.
162. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al: Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 138:52-64, 2010
163. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, et al: Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 52:1741-9, 2010
164. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al: Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 17 Suppl 2:S44-57, 2011
165. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al: The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* Aug;62(2):440-51, 2015.
166. Cabibbo G et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous radio-frequency ablation (RFA) is affected by complete radiological response. *PLoS One* Jul 29;8(7), 2013
167. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report fo the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 49:589-94, 2008
168. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al: First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 66:675-83, 2012
169. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al: Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev* 32:594-606, 2006
170. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al: Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001199, 2009
171. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al: STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* Oct;16(13):1344-54, 2015.

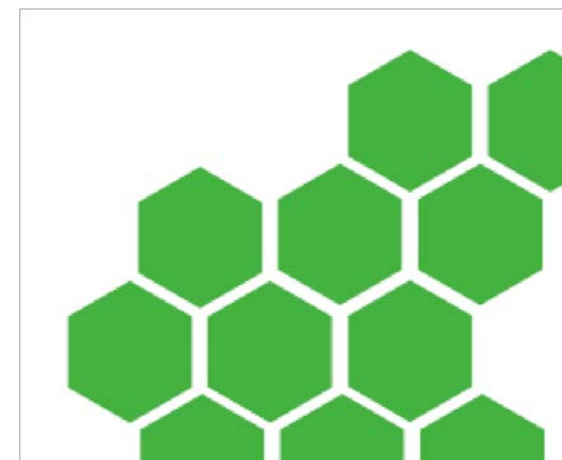
172. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al: Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* May;64(5):1090-8, 2016
173. Miao RY, Zhao HT, Yang HY, et al: Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 16:2931-42, 2010
174. Cabibbo G, et al; Rete Sicilia Selezione Terapia – HCV (RESIST-HCV) and Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) Group. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol.* S0168-8278(19)30221-1, 2019.
175. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009
176. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017 Nov;67(5):999-1008
177. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al; SOFIA (SOraFenib Italian Assessment) study group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology.* 54(6):2055-63, 2011.
178. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 61(2):318-24, 2014.
179. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al. Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 35:622-628, 2017
180. Cabibbo G, Cucchetti A, Cammà C et al. Outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated with Sorafenib: a meta-analysis of phase III trials. *Future Oncology* 2019. In press
181. Cammà C, Cabibbo G, Petta S, et al; WEF study group; SOFIA study group. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 57(3):1046-54, 2013.
182. Reiss KA, Yu S, Mamtani R, et al. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol.* 35(31):3575-3581, 2017.
183. Di Costanzo GG, de Stefano G, Tortora R, et al: Sorafenib off-target effects predict outcomes in patients treated for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 11(6):943-51, 2015
184. Howell J, Pinato DJ, Ramaswami R, et al: On-target sorafenib toxicity predicts improved survival in hepatocellular carcinoma: a multi-centre, prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 45(8):1146-55, 2017
185. Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, Sapena V, et al. Systematic review with meta-analysis: the critical role of dermatological events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther.* 49(5):482-491, 2019
186. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 61(2):318-24, 2014
187. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
188. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* Jan 7;389(10064):56-66, 2017
189. Finn RS, Merle P, Granito A, et al: Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):353-358
190. Teufel M, Seidel H, Köchert K, et al. Biomarkers Associated With Response to Regorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 156(6):1731-1741, 2019
191. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):54-63
192. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):282-296
193. Zhu AX, Zhu AX, Park JO, et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):859-70
194. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of α -fetoprotein. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):e191. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30165-2
195. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular

- carcinoma. *J Clin Oncol* 24:4293-300, 2006
196. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al: Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 14:70-6, 2009
 197. Worns MA, Weinmann A, Pfungst K, et al: Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 43:489-95, 2009
 198. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al: Sorafenib in patients with Child-Pugh Class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 24: 406-411, 2013
 199. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al: Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 31:3501-8, 2013
 200. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; 365:1118–1127, 2011.
 201. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651–5661.
 202. Adams LA, Lymp JF, St Suaver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121
 203. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851–859.
 204. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436–2443.
 205. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (hcc) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A multicenter prospective study. *Hepatology*. In press
 206. Viganò L, Conci S, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):93-101.
 207. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013;100:113–121.
 208. Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, et al: Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 1994 Jun;115(6):703-6.
 209. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al: Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2003 Dec;238(6):885-92
 210. Hashimoto M, Sasaki K, Moriyama J, et al: Resection of peritoneal metastases in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2013 May;153(5):727-31
 211. Hyder O, Dodson RM, Weiss M, et al: Trends and patterns of utilization in post-treatment surveillance imaging among patients treated for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013 Oct;17(10):1774-83
 212. Mikami S, Tateishi R, Akahane M, et al: Computed tomography follow-up for the detection of hepatocellular carcinoma recurrence after initial radiofrequency ablation: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Oct;23(10):1269-75
 213. Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, et al: Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):452-8
 214. Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis*. 2009 Feb;29(1):102-20
 215. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1020–1022
 216. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7: vii41-8
 217. Benson AB, et al. Hepatobiliary cancers. NCCN Guidelines Version 2.2016
 218. Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, et al: Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):771-80
 219. Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol*. 2002 Dec;81(4):195-202
 220. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, et al: Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):526-36
 221. Lee KT, Wang SN, Su RW, et al: Is wider surgical margin justified for better clinical outcomes in patients with resectable hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc*. 2012 Mar;111(3):160-70.
 222. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg*. 2011 Apr;253(4):656-65
 223. Kumar AM, Fredman ET, Coppa C, et al: Patterns of cancer recurrence in localized resected hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015 Jun;14(3):269-75
 224. Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Risk factors of microvascular invasion, portal vein tumor thrombosis and poor post-resectional survival in HBV-related hepatocellular carcinoma.

Hepatogastroenterology. 2014 Sep;61(134):1696-703



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 2014-05-21

Question: Should liver transplant vs liver resection be used for hepatocellular carcinoma?

Settings:

Bibliography: Zheng, Transplantation 2014;97: 227-234

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Liver transplant	Liver resection	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - 5 years (assessed with: 5-year patient survival)												
5	observational studies ¹	no serious risk of bias ²	very serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	none ^{5,6}			OR 1.37 (0.49 to 4.13)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Disease-free survival - 5 years (assessed with: 5-year patient survival)												
4	observational studies ¹	no serious risk of bias ²	very serious ⁷	no serious indirectness	no serious imprecision	very strong association ⁸			OR 5.15 (1.53 to 17.40)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Recurrence rate												
4	observational studies ¹	no serious risk of bias ²	serious ⁹	no serious indirectness	no serious imprecision	very strong association ¹⁰			OR 0.39 (0.18 to 0.85)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Time to rejection - not reported												
												CRITICAL
Liver failure - not reported												
												CRITICAL
30-days mortality - not reported												
												CRITICAL
Complete resection rate - not reported												
												IMPORTANT

¹ It was not specified the nature of the design of included studies² The meta-analysis was conducted following the standard international criteria; authors did not provide any description of quality for the included studies. We cannot downgrade for risk of bias because it is unclear³ High heterogeneity has been found (I-squared= 76%)⁴ Estimate is imprecise as there is a fair degree of uncertainty in the pooled estimate as indicated by 95% confidence interval⁵ The Begg's and Egger's tests showed no bias for publication⁶ Not known⁷ High heterogeneity has been found (I-squared= 80%)⁸ We upgrade the level of evidence by two levels for this outcome due to a large effect found. The relative risk is ~ 5⁹ High heterogeneity has been found (I-squared= 59%)¹⁰ We upgrade the level of evidence by two levels for this outcome due to a large effect found. The relative risk reduction is ~80%

Author(s): VT

Date: 2012-06-28

Question: Should Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) PLUS a drug-eluting bead (DC Bead) vs TACE be used for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC)?

Settings: M0 Multi-nodular unresectable HCC

Bibliography: Lammer, Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:41–52; Sacco, J Vasc Interv Radiol 2011; 22:1545–1552

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) PLUS a drug-eluting bead (DC Bead)	TACE	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (Lammer 2010) (follow-up median 6 months; assessed with: observation of death)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	8/93 (8.6%)	8/108 (7.4%)	RR 1.30 (0.51 to 3.32)	2 more per 100 (from 4 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall Survival (Sacco 2011) (follow-up median 28.2 months; assessed with: observation of death)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	7/33 (21.2%)	7/34 (20.6%)	RR 1.03 (0.4 to 2.61)	1 more per 100 (from 12 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Disease Control Rate (Lammer 2010) (assessed with: EASL Criteria)												
18	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	59/93 (63.4%)	56/108 (51.9%)	RR 1.22 (0.96 to 1.55)	11 more per 100 (from 2 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Complication rate (Lammer 2010) ² (follow-up median 6 months; assessed with: Post treatment Complication)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/93 (24.7%)	28/108 (25.9%)	RR 0.87 (0.54 to 1.39)	3 fewer per 100 (from 12 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Disease Control Rate (Sacco 2011) (assessed with: EASL Criteria)												
18	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	19/33 (57.6%)	21/34 (61.8%)	RR 0.93 (0.63 to 1.38)	4 fewer per 100 (from 23 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Complication rate (Sacco 2011) ² (follow-up median 6 months; assessed with: Post treatment Complication)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/33 (63.6%)	19/34 (55.9%)	RR 1.14 (0.77 to	8 more per 100 (from 13 fewer	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

		risk of bias						1.69)	to 39 more)		
Liver function deterioration (Lammer 2010) (follow-up median 6 months; measured with: ALT increase; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	93	108	-	MD ratio 0.50 lower (0.39 to 0.65 lower) ³	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Liver function deterioration (Sacco 2011) (follow-up median 6 months; measured with: ALT increase; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33	34	-	mean 0 higher (0 to 0 higher) ⁴	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Severe toxicity (Lammer 2010) (follow-up median 6; assessed with: NCIC TOX Grade)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/93 (23.7%)	32/198 (16.2%)	RR 0.80 (0.5 to 1.27)	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Severe toxicity (Sacco 2011) - not reported											
											IMPORTANT

¹ Small Sample size² 5 pts in 36 months arm and 11 in 12 months died for causes other than GIST. Toxicity is not mentioned as cause of death³ similar results for AST⁴ ALT increase was significantly (P < .007) greater after conventional chemoembolization compared with DEB chemoembolization

Author(s): MC

Date:

Question: TARE compared to SORAFENIB for patients affected by intermediate not susceptible of local regional treatment or CHILD-PUGH A advanced without distant metastasis HCC

Setting: inpatients

Bibliography: 1. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al: SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1624-1636 2. Chow PKH et al: Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. 2017 ASCO Annual Meeting; J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl): Abs 4002

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TARE	SORAFENIB	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	331/419 (79.0%)	308/400 (77.0%)	HR 1.14 (0.97 to 1.33)	4 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free survival												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^b	not serious	none	357/419 (85.2%)	361/400 (90.3%)	HR 0.71 (0.59 to 0.85)	9 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Tumour response rate												
2	randomised trials	serious ^c	serious ^d	serious ^b	serious ^e	none	66/419 (15.8%)	26/400 (6.5%)	RR 3.53 (0.51 to 24.65)	16 more per 100 (from 3 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Rash or desquamation												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^b	not serious	none	2/356 (0.6%)	38/378 (10.1%)	RR 0.07 (0.02 to 0.25)	9 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Diarrhoea any grade												

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TARE	SORAFENIB	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious ^c	serious ^f	serious ^b	not serious	none	28/356 (7.9%)	179/378 (47.4%)	RR 0.13 (0.04 to 0.37)	41 fewer per 100 (from 30 fewer to 45 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Hypertension grade 3/4												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^b	serious ^e	none	0/356 (0.0%)	7/378 (1.9%)	RR 0.14 (0.02 to 1.16)	2 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Fatigue grade 3/4												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^b	serious ^e	none	20/356 (5.6%)	47/378 (12.4%)	RR 0.40 (0.15 to 1.04)	7 fewer per 100 (from 0 fewer to 11 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Liver dysfunction grade 3/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^g	serious ^e	none	25/226 (11.1%)	27/216 (12.5%)	RR 0.88 (0.53 to 1.48)	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. We have some concerns about the risk of bias assessment. Sirvenib study is reported as conference proceeding and we do not have information about the sequence random generation and/or its concealment (baseline characteristics are potentially unbalanced for hepatitis -B > in TARE group and C > in sorafenib group), the deviations of intended intervention/comparison beyond what would be expected in usual practice. For SARAH study we do not have information about lost to follow-up even if we have robustness of results by a PP analysis.

b. Asiatic patients in Sirvenib study. 32% Child-Pugh B patients in SARAH study and 22% in Sirvenib study.

c. In Sirvenib study a central CT review was performed. In Sarah study there is a high risk of detection bias due to the absence of blinded outcome assessors.

d. I-squared=89%

e. Low number of events and very wide 95% CI

f. I-squared=59%

QUESTION

Should TARE vs. SORAFENIB be used for patients affected by intermediate not susceptible of local regional treatment or CHILD-PUGH A advanced without distant metastasis HCC?

POPULATION:	patients affected by intermediate not susceptible of local regional treatment or CHILD-PUGH A advanced without distant metastasis HCC
INTERVENTION:	TARE
COMPARISON:	SORAFENIB
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression-free survival; Tumour response rate; Rash or desquamation; Diarrhoea any grade; Hypertension grade 3/4; Fatigue grade 3/4; Liver dysfunction grade 3/4;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		no other considerations

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Trivial		1. La risposta radiologica è comunque alta

● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't	know	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with SORAFENIB	Risk with TARE				
		Study population		HR 1.14 (0.97 to 1.33)	819 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a, b}	
		77 per 100	81 per 100 (76 to 86)				
		Study population		HR 0.71 (0.59 to 0.85)	819 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b, c}	
		90 per 100	81 per 100 (75 to 86)				
		Study population		RR 3.53 (0.51 to 24.65)	819 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b, c, d, e}	
		7 per 100	23 per 100 (3 to 100)				
		Study population		RR 0.07 (0.02 to 0.25)	734 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b, c}	
		10 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
		Study population		RR 0.13 (0.04 to 0.37)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b, c, f}	
		47 per 100	6 per 100 (2 to 18)				
		Study population		RR 0.14 (0.02 to 0.37)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	
		2 per 100	0 per 100				

con a TARE.

- il risultato in termini di sopravvivenza potrebbe essere stato inficiato dalla presenza di pazienti con tumore bilobare
- La TARE non è per questi pazienti.

		(0 to 2)	to 1.16)		LOW ^{b,c,e}	
Fatigue	Study population		RR 0.40 (0.15 to 1.04)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	
	12 per 100	5 per 100 (2 to 13)				
Liver dysfunction	Study population		RR 0.88 (0.53 to 1.48)	442 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{e,g}	
	13 per 100	11 per 100 (7 to 19)				

- We have some concerns about the risk of bias assessment. Sirvenib study is reported as conference proceeding and we do not have information about the sequence random generation and/or its concealment (baseline characteristics are potentially unbalanced for hepatitis -B > in TARE group and C > in sorafenib group), the deviations of intended intervention/comparison beyond what would be expected in usual practice. For SARAH study we do not have information about lost to follow-up even if we have robustness of results by a PP analysis.
- Asiatic patients in Sirvenib study. 32% Child-Pugh B patients in SARAH study and 22% in Sirvenib study.
- In Sirvenib study a central CT review was performed. In Sarah study there is a high risk of detection bias due to the absence of blinded outcome assessors.
- I-squared=89%
- Low number of events and very wide 95% CI
- I-squared=59%
- 32% Child-Pugh B patients in SARAH study

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with SORAFENIB	Risk with TARE				
	Overall survival	Study population		HR 1.14 (0.97 to 1.33)	819 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a, b}	
		77 per 100	81 per 100 (76 to 86)				
	Progression-free survival	Study population		HR 0.71 (0.59 to 0.85)	819 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b, c}	
		90 per 100	81 per 100 (75 to 86)				
	Tumour response rate	Study population		RR 3.53 (0.51 to 24.65)	819 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b, c, d, e}	
		7 per 100	23 per 100 (3 to 100)				
	Rash or desquamation	Study population		RR 0.07 (0.02 to 0.25)	734 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b, c}	
		10 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
	Diarrhoea	Study population		RR 0.13 (0.04 to 0.4)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY	
		47 per 100	6 per 100				

Gli effetti collaterali sono significativamente a vantaggio della TARE

		(2 to 18)	to 0.37)		LOW ^{b,c,f}	
Hypertension	Study population		RR 0.14 (0.02 to 1.16)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	
	2 per 100	0 per 100 (0 to 2)				
Fatigue	Study population		RR 0.40 (0.15 to 1.04)	734 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	
	12 per 100	5 per 100 (2 to 13)				
Liverdysfunction	Study population		RR 0.88 (0.53 to 1.48)	442 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{e,g}	
	13 per 100	11 per 100 (7 to 19)				

- We have some concerns about the risk of bias assessment. Sirvenib study is reported as conference proceeding and we do not have information about the sequence random generation and/or its concealment (baseline characteristics are potentially unbalanced for hepatitis -B > in TARE group and C > in sorafenib group), the deviations of intended intervention/comparison beyond what would be expected in usual practice. For SARAH study we do not have information about lost to follow-up even if we have robustness of results by a PP analysis.
- Asiatic patients in Sirvenib study. 32% Child-Pugh B patients in SARAH study and 22% in Sirvenib study.
- In Sirvenib study a central CT review was performed. In Sarah study there is a high risk of detection bias due to the absence of blinded outcome assessors.
- I-squared=89%
- Low number of events and very wide 95% CI
- I-squared=59%
- 32% Child-Pugh B patients in SARAH study

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Seetableabove	Overall certainty of evidence was judged as VERY LOW due to study limitations, indirectness and imprecision

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidencefound	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		VALUE IN HEALTH 20 (2017) 336 – 344

Table 3 – Summary of the model results.

Disease stage	Strategy	Cost (€)	Δ Cost (€)	LY	ΔLY	QALYs	ΔQALYs	ICER (€/LY)	ICUR (€/QALY)
Intermediate	TARE	31,071	1,782	2.531	0.956	1.178	0.540	1,865	3,302
	Sorafenib	29,289		1.575		0.638			
Advanced	TARE	21,961		1.445	0.139	0.639	0.071	Dominant	Dominant
	Sorafenib	30,750	8,788	1.306		0.568			

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; ICUR, incremental cost-utility ratio; LY, life year; QALY, quality-adjusted life year.

Table 4 – One-way sensitivity analyses of the cost-effectiveness of TARE vs. sorafenib (results are expressed as cost per QALY gained [discounted]).

Model Parameter	ICUR	
	Intermediate stage	Advanced stage
Baseline	€3,302	TARE dominant
Time horizon (y)		
1	TARE dominant	Sorafenib vs. TARE €322,488
2	TARE dominant	Sorafenib vs. TARE €238,642
4	TARE dominant	Sorafenib vs. TARE €313,604
6	TARE dominant	Sorafenib vs. TARE €940,495
8	TARE dominant	TARE dominant
10	€1,067	TARE dominant
15	€2,649	TARE dominant
20	€3,116	TARE dominant
Mean number of TARE per patient		
1	€744	TARE dominant
1.4	€10,978	TARE dominant
1.8	€21,212	€27,776
2.2	€31,447	€105,190
2.6	€41,681	€182,605
3	€51,915	€260,020
Patient age (y)		
60	€4,315	TARE dominant
65	€3,772	TARE dominant
70	€2,897	TARE dominant
75	€1,524	TARE dominant
80	TARE dominant	TARE dominant
Monthly probability of liver transplant (first 6 y)		
0	TARE dominant	TARE dominant
0.0007	TARE dominant	TARE dominant
0.00175	TARE dominant	TARE dominant
0.0028	€1,952	TARE dominant
0.0035	€3,302	TARE dominant
Sorafenib cost		
-50% (€1,893)	€20,529	€37,061
-40% (€2,272)	€17,082	€4,996
-30% (€2,651)	€13,635	TARE dominant
-20% (€3,030)	€10,188	TARE dominant
-10% (€3,408)	€6,749	TARE dominant
+10% (€4,169)	TARE dominant	TARE dominant
No pay-by-result scheme	€60	TARE dominant
Discount rate (%)		
0	€4,956	TARE dominant
1	€4,496	TARE dominant
2	€4,024	TARE dominant
3	€3,545	TARE dominant
5	€2,570	TARE dominant
10	€151	TARE dominant

QALY, quality-adjusted life year; ICUR, incremental cost-utility ratio; TARE, transarterial radioembolization.

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	Evidencenotfound	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No evidencefound	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No evidencefound	Riteniamo che il miglioramento dell'offerta formativa agli specialisti possa aumentare la fattibilità della procedura, ora a carico di pochi centri ben selezionati.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don'tknow
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
VALUES	Importantuncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don'tknow
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligiblecosts and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	No includedstudies
EQUITY	Reduced	Probablyreduced	Probably no impact	Probablyincreased	Increased	Varies	Don'tknow
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONS**Recommendation**

Author(s): MC

Date:

Question: Lenvatinib compared to Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma

Setting: outpatients

Bibliography: Kudo M.; lancet 2018;391:1163-73

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lenvatinib	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: median 27.7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	341/478 (71.3%)	370/476 (77.7%)	HR 0.92 (0.79 to 1.06)	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Profession free Survival (follow up: median 27.7 months; assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	239/478 (50.0%)	367/476 (77.1%)	HR 0.65 (0.56 to 0.77)	15 fewer per 100 (from 9 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Time to progression (follow up: median 27.7 months; assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	196/478 (41.0%)	321/476 (67.4%)	HR 0.61 (0.51 to 0.72)	18 fewer per 100 (from 12 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
response rate (follow up: median 27.7 months; assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 (complete and partial response))												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious ^b	none	90/478 (18.8%)	31/476 (6.5%)	RR 2.89 (1.96 to 4.26)	12 more per 100 (from 6 more to 21 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Skin toxicity (follow up: median 27.7 months; assessed with: Rash any grade)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^a	not serious ^b	none	46/476 (9.7%)	76/475 (16.0%)	RR 0.60 (0.43 to 0.85)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lenvatinib	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Diarrhea (follow up: median 27.7 months; assessed with: Any grade)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^a	not serious	none	184/476 (38.7%)	220/475 (46.3%)	RR 0.83 (0.72 to 0.97)	8 fewer per 100 (from 1 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Astenia (follow up: median 27.7 months; assessed with: Fatigue grade>=3)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^a	serious ^d	none	18/476 (3.8%)	17/475 (3.6%)	RR 1.06 (0.55 to 2.02)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Hypertention (follow up: median 27.7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	111/476 (23.3%)	68/475 (14.3%)	RR 1.63 (1.24 to 2.14)	9 more per 100 (from 3 more to 16 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Hyporexia (follow up: median 27.7 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious	serious ^a	not serious	none	162/476 (34.0%)	127/475 (26.7%)	RR 1.27 (1.05 to 1.55)	7 more per 100 (from 1 more to 15 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. 70% of patients enrolled were asiatic
- b. We decide not to downgrade for imprecision because OIS has been met
- c. High risk of detection bias due to the absebce of a blinded outcome assessor.
- d. Very wide 95% CI and small number of events

QUESTION

Should Lenvatinib vs. Sorafenib be used for unresectable hepatocellular carcinoma?

POPULATION:	unresectable hepatocellular carcinoma
INTERVENTION:	Lenvatinib
COMPARISON:	Sorafenib
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free Survival; Time to progression; response rate; Skin toxicity; Diarrhea; Asthenia; Hypertension; Hyporexia
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Hepatocellular carcinoma is the most common type of liver cancer, which is the third leading cause of cancer deaths worldwide, causing nearly 745 000 deaths each year. For patients who are not or who are no longer candidates for locoregional therapy, sorafenib was the only systemic treatment shown to provide a clinically significant improvement in overall survival (OS). In the last 10 years about 11 phase 3 trials have failed to improve outcomes over sorafenib in the first-line setting (Forner A et al. Lancet 2018). Lenvatinib is an oral multikinase inhibitor that targets VEGF receptors 1–3, FGF receptors 1–4, PDGF receptor α, RET, and KIT. The aim of the REFLECT trial was to determine whether lenvatinib was not inferior to sorafenib in advanced HCC. OS was the primary endpoint, TTP and ORR were the secondary endpoints. The non-inferiority margin was set at 1.08. Globally, between March 2013 and July 2015, 954 patients were randomly assigned to receive either lenvatinib (n=478) 12 mg daily for bodyweight ≥ 60 kg or lenvatinib 8 mg daily for bodyweight < 60 kg in the lenvatinib group, or sorafenib (n=476) 400 mg twice daily in 28-day cycles in the control group. A median OS of 13.6 months (95% CI 12.1–14.9) and 12.3 months (95% CI 10.4–13.9) was reached in the lenvatinib arm and the sorafenib arm, respectively, with a hazard ratio (HR) of 0.92 (95% CI 0.79–1.06), thus meeting the criteria for non-inferiority. The secondary endpoint of progression-free survival (PFS) of 7.4 months (95% CI 6.9–8.8) and 3.7 months (95% CI 3.6–4.6) was in favor of lenvatinib arm and the sorafenib arm (HR 0.66 p<0.0001). The benefits in terms of OS and	The REFLECT study was well-designed, despite being open-label.

PFS were not significant across all predefined subgroups. Similarly, the lenvatinib arm showed better ORR than the sorafenib arm (mRECIST criteria), with ORR of 24.1% (20.2-27.9) and 9.2% (6.6-11.8), respectively (OR 3.13 p<0.0001) (Kudo M et al. Lancet 2018).

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																		
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th rowspan="2">Outcomes</th><th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95 % CI)</th><th rowspan="2">Relative effect (95 % CI)</th><th rowspan="2">No of participants (studies)</th><th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th><th rowspan="2">Comments</th></tr><tr><th>Risk with Sorafenib</th><th>Risk with Lenvatinib</th></tr><tr><td rowspan="2">Overall survival (OS) follow up: median 27.7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.92 (0.79 to 1.06)</td><td rowspan="2">954 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>78 per 100</td><td>75 per 100 (69 to 80)</td></tr><tr><td rowspan="2">Progression free Survival (PFS) assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.65 (0.56 to 0.77)</td><td rowspan="2">954 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>77 per 100</td><td>62 per 100 (56 to 68)</td></tr><tr><td>Time to</td><td colspan="2">Study population</td><td>HR 0.61</td><td>954</td><td>⊕⊕⊕○</td><td></td></tr></table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with Sorafenib	Risk with Lenvatinib	Overall survival (OS) follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.92 (0.79 to 1.06)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		78 per 100	75 per 100 (69 to 80)	Progression free Survival (PFS) assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.65 (0.56 to 0.77)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		77 per 100	62 per 100 (56 to 68)	Time to	Study population		HR 0.61	954	⊕⊕⊕○		--
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																										
	Risk with Sorafenib	Risk with Lenvatinib																																		
Overall survival (OS) follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.92 (0.79 to 1.06)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																															
	78 per 100	75 per 100 (69 to 80)																																		
Progression free Survival (PFS) assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.65 (0.56 to 0.77)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																															
	77 per 100	62 per 100 (56 to 68)																																		
Time to	Study population		HR 0.61	954	⊕⊕⊕○																															

	progression (TTP) assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months	67 per 100	50 per 100 (44 to 55)	(0.51 to 0.72)	(1 RCT)	MODERATE ^a	
	response rate assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 (complete and partial response) follow up: median 27.7 months	Study population		RR 2.89 (1.96 to 4.26)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a, b}	
		7 per 100	19 per 100 (13 to 28)				
	Skin toxicity assessed with: Rash any grade follow up: median 27.7 months	Study population		RR 0.60 (0.43 to 0.85)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a, b, c}	
	Diarrhea	16 per 100	10 per 100 (7 to 14)				
		Study population		RR 0.83	951	⊕⊕○○	

assessed with: Any grade follow up: median 27.7 months	46 per 100	38 per 100 (33 to 45)	(0.72 to 0.97)	(1 RCT)	LOW ^{a,c}	
Asthenia assessed with: Fatigue grade ≥ 3 follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.06 (0.55 to 2.02)	951 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d}	
	4 per 100	4 per 100 (2 to 7)				
Hypertention follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.63 (1.24 to 2.14)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	14 per 100	23 per 100 (18 to 31)				
Hyporexia follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.27 (1.05 to 1.55)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
	27 per 100	34 per 100 (28 to 41)				
a. 70% of patients enrolled were asiatic b. We decide not to downgrade for imprecision because OIS has been met c. High risk of detection bias due to the absebce of a blinded outcome assessor. d. Very wide 95% CI and small number of events						

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
○ Large ○ Moderate XSmall ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with Sorafenib	Risk with Lenvatinib					
	Overall survival (OS) follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.92 (0.79 to 1.06)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
		78 per 100	75 per 100 (69 to 80)					
	Progression free Survival (PFS) assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months	Study population		HR 0.65 (0.56 to 0.77)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
		77 per 100	62 per 100 (56 to 68)					
	Time to progression (TTP) assessed with: Masked	Study population		HR 0.61 (0.51 to 0.72)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
		67 per 100	50 per 100 (44 to 55)					
	--							

independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: median 27.7 months						
response rate assessed with: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 (complete and partial response) follow up: median 27.7 months	Study population		RR 2.89 (1.96 to 4.26)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a, b}	
	7 per 100	19 per 100 (13 to 28)				
Skin toxicity assessed with: Rash any grade follow up: median 27.7 months	Study population		RR 0.60 (0.43 to 0.85)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a, b, c}	
	16 per 100	10 per 100 (7 to 14)				
Diarrhea assessed with: Any grade follow up: median 27.7 months	Study population		RR 0.83 (0.72 to 0.97)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a, c}	
	46 per 100	38 per 100 (33 to 45)				

Astения assessed with: Fatigue grade ≥ 3 follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.06 (0.55 to 2.02)	951 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d}	
	4 per 100	4 per 100 (2 to 7)				
Hypertension follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.63 (1.24 to 2.14)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	14 per 100	23 per 100 (18 to 31)				
Hyporexia follow up: median 27.7 months	Study population		RR 1.27 (1.05 to 1.55)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
	27 per 100	34 per 100 (28 to 41)				

a. 70% of patients enrolled were asiatic

b. We decide not to downgrade for imprecision because OIS has been met

c. High risk of detection bias due to the absence of a blinded outcome assessor.

d. Very wide 95% CI and small number of events

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidence found	--

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ☒ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	--	--

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ☒ Don't know	No evidence found	--

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ☒ No included studies	--	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ☒ No included studies	--	--

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	--	--

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	--	--

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don'tknow
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
VALUES	Importantuncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don'tknow
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligiblecosts and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	No includedstudies
EQUITY	Reduced	Probablyreduced	Probably no impact	Probablyincreased	Increased	Varies	Don'tknow
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONS**Recommendation****Justification****Subgroup considerations**

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): MC

Date:

Question: Regorafenib compared to placebo for patients with HCC who progressed during sorafenib treatment

Setting: outpatients

Bibliography: Bruix J. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):36

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	regorafenib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	233/379 (61.5%)	140/194 (72.2%)	HR 0.63 (0.50 to 0.79)	17 fewer per 100 (from 9 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free survival (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	309/379 (81.5%)	132/194 (68.0%)	HR 0.43 (0.35 to 0.52)	29 fewer per 100 (from 23 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Time to progression (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	299/379 (78.9%)	122/194 (62.9%)	HR 0.41 (0.34 to 0.51)	29 fewer per 100 (from 23 fewer to 34 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Response rate (follow up: median 7 months; assessed with: complete and partial response)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	40/379 (10.6%)	8/194 (4.1%)	RR 2.56 (1.22 to 5.36)	6 more per 100 (from 1 more to 18 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Disease control rate (follow up: median 7 months; assessed with: stable disease)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	206/379 (54.4%)	62/194 (32.0%)	RR 1.70 (1.36 to 2.13)	22 more per 100 (from 12 more to 36 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Skin toxicities grade 3/4 (follow up: median 7 months; assessed with: Hand-foot skin reaction)												

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	regorafenib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	47/374 (12.6%)	1/193 (0.5%)	RR 24.25 (3.37 to 174.46)	12 more per 100 (from 1 more to 90 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Diarrhea any grade (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^b	none	155/374 (41.4%)	29/193 (15.0%)	RR 2.76 (1.93 to 3.94)	26 more per 100 (from 14 more to 44 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Asthenia grade 3/4 (follow up: median 7 months; assessed with: Fatigue)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	34/374 (9.1%)	9/193 (4.7%)	RR 1.95 (0.95 to 3.98)	4 more per 100 (from 0 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Hypertension grade 3/4 (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	57/374 (15.2%)	9/193 (4.7%)	RR 3.27 (1.65 to 6.46)	106 more per 1.000 (from 30 more to 255 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. 40% of asiatic patients

b. Downgraded for imprecision due to small number of events

QUESTION

Should regorafenib vs. placebo be used for patients with HCC who progressed during sorafenib treatment?

POPULATION:	patients with HCC who progressed during sorafenib treatment
INTERVENTION:	regorafenib
COMPARISON:	placebo
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression-free survival; Time to progression; Response rate; Disease control rate; Skin toxicities grade 3/4; Diarrhea any grade; Asthenia grade 3/4; Hypertension grade 3/4
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ☒ Yes ○ Varies ○ Don't know	The phase 3 RESORCE trial enrolled patients who had progressed on sorafenib treatment, tolerated sorafenib at the dose of ≥ 400 mg/day for ≥ 20 of last 28 days of treatment, and had Child-Pugh A liver function. Patients were randomized 2:1 to receive regorafenib versus placebo. In this study regorafenib improved OS with a hazard ratio of 0.63 (95% CI 0.50–0.79; $p < 0.0001$), with a median OS of 10.6 months (95% CI 9.1–12.1) for regorafenib versus 7.8 months (6.3–8.8) for placebo. Also, all the other efficacy endpoints (progression-free survival, time to progression, overall response rate, disease control rate) favored regorafenib over placebo. The most common clinically relevant grade 3 or 4 treatment-emergent events were hypertension (15% in the regorafenib group vs 5% in the placebo group), hand-foot skin reaction (13% vs 1%), fatigue (9% vs 5%), and diarrhea (3% vs no patients) (Bruix J et al. Lancet 2017). The RESORCE trial was the first phase 3 trial to show an OS benefit compared with placebo in patients who progressed on sorafenib treatment.	Patients who were not able to tolerate sorafenib at the dose of ≥ 400 mg/day for ≥ 20 of last 28 days of treatment were not included in the RESORCE study. Therefore, for these patients we have no data about efficacy and safety of regorafenib.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																													
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th rowspan="2">Outcomes</th><th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th><th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th><th rowspan="2">No. of participants (studies)</th><th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th><th rowspan="2">Comments</th></tr><tr><th>Risk with placebo</th><th>Risk with regorafenib</th></tr><tr><td rowspan="2">Overall Survival (OS) follow up: median 7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.63 (0.50 to 0.79)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>72 per 100</td><td>55 per 100 (47 to 64)</td></tr><tr><td rowspan="2">Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.43 (0.35 to 0.52)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>68 per 100</td><td>39 per 100 (33 to 45)</td></tr><tr><td rowspan="2">Time to progression (TTP) follow up: median 7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.41 (0.34 to 0.51)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>63 per 100</td><td>33 per 100 (29 to 40)</td></tr><tr><td rowspan="2">Response rate assessed with: complete and partial</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">RR 2.56 (1.22 to 5.36)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{a,b}</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>4 per 100</td><td>11 per 100 (5 to 22)</td></tr></table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with placebo	Risk with regorafenib	Overall Survival (OS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.79)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		72 per 100	55 per 100 (47 to 64)	Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.43 (0.35 to 0.52)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		68 per 100	39 per 100 (33 to 45)	Time to progression (TTP) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.41 (0.34 to 0.51)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		63 per 100	33 per 100 (29 to 40)	Response rate assessed with: complete and partial	Study population		RR 2.56 (1.22 to 5.36)	573 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		4 per 100	11 per 100 (5 to 22)	--
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																					
	Risk with placebo	Risk with regorafenib																																													
Overall Survival (OS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.79)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																																										
	72 per 100	55 per 100 (47 to 64)																																													
Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.43 (0.35 to 0.52)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																																										
	68 per 100	39 per 100 (33 to 45)																																													
Time to progression (TTP) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.41 (0.34 to 0.51)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																																										
	63 per 100	33 per 100 (29 to 40)																																													
Response rate assessed with: complete and partial	Study population		RR 2.56 (1.22 to 5.36)	573 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}																																										
	4 per 100	11 per 100 (5 to 22)																																													

response follow up: median 7 months						
Disease control rate assessed with: stable disease follow up: median 7 months	Study population		RR 1.70 (1.36 to 2.13)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	32 per 100	54 per 100 (43 to 68)				
Skin toxicities grade 3/4 assessed with: Hand-foot skin reaction follow up: median 7 months	Study population		RR 24.25 (3.37 to 174.46)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	1 per 100	13 per 100 (2 to 90)				
Diarrhea any grade follow up: median 7 months	Study population		RR 2.76 (1.93 to 3.94)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	
	15 per 100	41 per 100 (29 to 59)				
Asthenia grade 3/4 assessed with: Fatigue follow up: median 7 months	Study population		RR 1.95 (0.95 to 3.98)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	5 per 100	9 per 100 (4 to 19)				
Hypertension	Study population		RR 3.27	567	⊕⊕○○	

	<table><tr><td>grade follow up: median months</td><td>3/4 up: 7</td><td>47 per 1.000</td><td>per 1.000</td><td>152 per 1.000 (77 to 301)</td><td>(1.65 to 6.46)</td><td>(1 RCT)</td><td>LOW^{a,b}</td><td></td></tr></table>	grade follow up: median months	3/4 up: 7	47 per 1.000	per 1.000	152 per 1.000 (77 to 301)	(1.65 to 6.46)	(1 RCT)	LOW ^{a,b}		
grade follow up: median months	3/4 up: 7	47 per 1.000	per 1.000	152 per 1.000 (77 to 301)	(1.65 to 6.46)	(1 RCT)	LOW ^{a,b}				
	a. 40% of asiatic patients b. Downgraded for imprecision due to small number of events										

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																		
○ Large X Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th rowspan="2">Outcomes</th><th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95 % CI)</th><th rowspan="2">Relative effect (95 % CI)</th><th rowspan="2">No of participants (studies)</th><th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th><th rowspan="2">Comments</th></tr><tr><th>Risk with placebo</th><th>Risk with regorafenib</th></tr><tr><td rowspan="2">Overall Survival (OS) follow up: median 7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.63 (0.50 to 0.79)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>72 per 100</td><td>55 per 100 (47 to 64)</td></tr><tr><td rowspan="2">Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="2">HR 0.43 (0.35 to 0.52)</td><td rowspan="2">573 (1 RCT)</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>68 per 100</td><td>39 per 100 (33 to 45)</td></tr><tr><td>Time to</td><td colspan="2">Study population</td><td>HR 0.41</td><td>573</td><td>⊕⊕⊕○</td><td></td></tr></table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with placebo	Risk with regorafenib	Overall Survival (OS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.79)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		72 per 100	55 per 100 (47 to 64)	Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.43 (0.35 to 0.52)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		68 per 100	39 per 100 (33 to 45)	Time to	Study population		HR 0.41	573	⊕⊕⊕○		--
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95 % CI)						Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																							
		Risk with placebo	Risk with regorafenib																																	
	Overall Survival (OS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.79)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																														
		72 per 100	55 per 100 (47 to 64)																																	
	Progression-free survival (PFS) follow up: median 7 months	Study population		HR 0.43 (0.35 to 0.52)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																														
		68 per 100	39 per 100 (33 to 45)																																	
Time to	Study population		HR 0.41	573	⊕⊕⊕○																															

	progression (TTP) follow up: median 7 months	63 per 100	33 per 100 (29 to 40)	(0.34 to 0.51)	(1 RCT)	MODERATE ^a	
	Response rate assessed with: complete and partial response follow up: median 7 months	Study population 4 per 100		RR 2.56 (1.22 to 5.36)	573 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Disease control rate assessed with: stable disease follow up: median 7 months	Study population 32 per 100		RR 1.70 (1.36 to 2.13)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Skin toxicities grade 3/4 assessed with: Hand-foot skin reaction follow up: median 7 months	Study population 1 per 100		RR 24.25 (3.37 to 174.46)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Diarrhea any grade follow up: median 7 months	Study population 15 per 100		RR 2.76 (1.93 to 3.94)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	

months							
Asthenia grade 3/4 assessed with: Fatigue follow up: median 7 months	Study population		RR 1.95 (0.95 to 3.98)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	5 per 100	9 per 100 (4 to 19)					
Hypertension grade 3/4 follow up: median 7 months	Study population		RR 3.27 (1.65 to 6.46)	567 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	47 per 1.000	152 per 1.000 (77 to 301)					
a. 40% of asiatic patients b. Downgraded for imprecision due to small number of events							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	--	--

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ☒ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	--	--

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
X Large costs - o Moderate costs - o Negligible costs and savings - o Moderate savings - o Large savings - o Varies - o Don't know	The company's ICER for regorafenib compared with best supportive care ranges from £42,788 to £50,456 perQALY gained 3.16 The company's updated base-case deterministic ICER, provided in response to consultation, included both the committee's preferred assumptions from the appraisal consultation document and a number of company-preferred assumptions, specifically: using a revised rate of hospitalisations based on the new survey assuming that each patient wastes additional days of medicine at the maximum daily dose assuming that 80% of people stop treatment at or before progression, with only 20% having treatment post-progression. 3.17 The company considered that using these assumptions and extrapolating overall survival using Weibull, Gompertz and exponential distributions would produce plausible ICERs. The deterministic ICERs range from £42,788 to £50,456 per quality-adjusted life year (QALY) gained for regorafenib compared with best supportive care (probabilistic ICERs were not provided). The ERG's updated exploratory economic analyses The ERG's exploratory ICER for regorafenib compared with best supportive care ranges from £55,829 to £68,137 perQALY gained 3.18 The ERG did 4 exploratory analyses that investigated the effect of individual assumptions on the ICER for regorafenib compared with best supportive care. All 4 analyses extrapolated overall survival using a Weibull distribution and included corrections of errors in the company model (specifically when additional progression-free survival data points had erroneously been excluded from calculations, and when emergency department visits accrued no cost): Analysis 1: using cost of full pack (160 mg) dosing. Analysis 2: analysis 1, plus using company-modelled RDI instead of full pack dosing. Analysis 3: analysis 2, plus incorporating a logical consistency constraint to account for the projected log-logistic time-to-treatment discontinuation curve and the Weibull overall survival curve crossing at around 4 years. Analysis 4: analysis 3, plus using last observation carried forward RDI extrapolation instead of modelling RDI for regorafenib in the unusual pattern (as in the company model). When combining all 4 analyses, the deterministic ICER was £55,829 perQALY gained. The ERG also presented the most optimistic (analysis 4) and pessimistic (analysis 1) scenarios in terms of drug wastage in exploratory analyses using Weibull, Gompertz and exponential distributions. The ICERs for regorafenib compared with best supportive care ranged from £55,829 to £68,137 perQALY gained for the Weibull distribution and £48,510 to £60,910 perQALY gained using the Gompertz and exponential distributions.	CancerOctober 1, 2017 --

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	--	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	--	--

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	--	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	--	Future Oncol. (2017) 13(5), 415–423 --

Table 3. Multivariate analysis of predictors for adherence to regorafenib therapy.

Characteristics	Nonadherence (%)	95% CI	p-value
ECOG status:			
– 0–1	16	13.4–19.5	
– 2	21	17.9–24.1	0.024
Age at diagnosis (years):			
– <50	20	15.6–23.3	
– 50–64	21	18.2–25.3	
– >65	24	20.6–27.7	0.23
Marital status:			
– Unmarried	26	21.5–29.4	
– Married	22	18.6–25.7	0.115
Educational qualification:			
– Primary school	25	20.2–28.2	
– High school	21	18.3–25.4	
– University	13	10.5–16.6	0.02
Occupation:			
– Housewives	19	15.4–22.7	
– Artisan/worker	21	17.6–24.7	
– Employee	23	18.7–26.2	
– Manager/graduate-professional	22	18.1–25.2	0.24
Level of acceptance:			
– Lower	27	22.4–30.1	
– Intermediate	22	18.2–25.3	
– High	17	13.9–21.4	0.001
Other oral therapy:			
– 0–4 tablets/day	16	12.6–20.2	
– ≥4 tablets/die	25	22.1–29.0	0.002

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don'tknow
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
VALUES	Importantuncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don'tknow
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligiblecosts and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don'tknow
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Verylow	Low	Moderate	High			No includedstudies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	No includedstudies
EQUITY	Reduced	Probablyreduced	Probably no impact	Probablyincreased	Increased	Varies	Don'tknow
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	--

○	○	○	○
---	---	---	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION: Patients with advanced/metastatic cancer

INTERVENTION:

Early palliative care integrated with oncology treatment.

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditati da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accREDITamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably ○ Probably ● Yes ○ Varies ○ Don't no yes know	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS												
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th>Outcomes</th><th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th><th>Relative effect</th><th>Nº of participants</th><th>Certainty of the</th><th>Comments</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the	Comments							
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the	Comments									

	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	(95% CI)	(studies)	evidence (GRADE)	
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population 35 per 100	35 per 100 (28 to 43)	HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

- | | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988). b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. e. $I^2=67\%$ f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 j. Tattersall 2014 and Temel 2010 k. $I^2=92\%$ l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm | |
|--|---|--|

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't	EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.	
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons: 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I2=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L	

	7. I²=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE	
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTATRE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably no reduced impact ○ Probably no increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI EVIDENZE SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably ● Probably ○ Yes ○ Varies ○ Don't no yes know	NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably ● Probably ○ Yes ○ Varies ○ Don't no yes know	L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI	

	INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.	
--	---	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

JUDGEMENT							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---