

LINEE GUIDA AZIENDALI per la GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA dell'EPATOCARCINOMA della ASL di LECCE

Introduzione

In Italia l'Epatocarcinoma (Hepatocellular Carcinoma- HCC) si sviluppa nella maggior parte dei casi in corso di Cirrosi Epatica da virus C e B con o senza abuso alcolico (74%) e da abuso alcolico isolato (21%). In un 5% dei casi l'HCC insorge in fegato sano o in cirrosi dismetaboliche o criptogenetiche. E' necessario distinguere la gestione dell'HCC in corso di Cirrosi Epatica da quella in caso di tumore primitivo su fegato sano per le diverse implicazioni diagnostico-terapeutiche.

HCC in FEGATO CIRROTICO

Sorveglianza

La sorveglianza dell'insorgenza dell'Epatocarcinoma deve essere effettuata su tutti i pazienti affetti da Epatocirrosi comunque diagnosticata (diagnosi clinica, biochimica, istologica o con tecniche di imaging ivi compreso il. Fibroscan) senza limite d'età purchè suscettibili di trattamenti radicali ovvero in pazienti in classe A e B dello score CHILD PUGH ed in assenza di altre gravi patologie concomitanti che ne renderebbero non praticabile la terapia (malattie cardiorespiratorie in stadio avanzato e/o o altre neoplasie in fase terminale). Fanno eccezione i pazienti in classe C di CHILD in lista d'attesa per epatotraspianto.

La sorveglianza si effettua con Ecografia dell'addome superiore da eseguirsi con cadenza semestrale, da parte di operatori adeguatamente addestrati all'ecografia epatica e presso centri di epatologia che siano in grado di gestire gli appuntamenti con cadenza periodica attraverso un servizio dedicato. Il dosaggio dell'alfafetoproteina aumenta la sensibilità diagnostica fino al 10% dei casi qualora i valori siano superiori a 400 ng/ml. ed ha un valore prognostico in caso di nuova diagnosi nonostante l'utilizzo dell'AFP non sia raccomandato nelle correnti linee guida nazionali ed internazionali (costo/beneficio). La diagnosi ecografica di ogni nuova lesione solida del fegato di diametro uguale o inferiore a 10 mm in corso di sorveglianza deve essere considerata epatocarcinoma fino a prova contraria indipendentemente dal valore dell'Alfafetoproteina.

Ogni nuova lesione insorta in corso di screening ecografico deve essere immediatamente sottoposta ad Ecocontrastografica (CEUS) al fine di confermare e velocizzare la procedura di diagnosi e stadiazione ed acquisire informazioni ecocontrastografiche utili in caso di controllo di eventuali procedure terapeutiche loco regionali. La presenza di un pattern contrastografico caratterizzato da enhancement in fase arteriosa e wash out in fase portale e tardiva è da considerarsi l'unico in grado di determinare la diagnosi sia nella CEUS che nelle altre metodiche di imaging dinamico.

Lesioni inferiori a 10 mm devono essere sottoposte soltanto a monitoraggio ecografico ravvicinato ogni 3-6 mesi a seconda del grado di sospetto sulla base dell'elevato rischio di diagnosi non conclusiva con tecniche di imaging dinamico o istologiche.

DIAGNOSI

La diagnosi di HCC può essere confermata in corso di screening ecografica con CEUS in lesioni > 1 cm. In caso di caratteristiche contrastografiche atipiche o non conclusive tale diagnosi va confermata con Esame TC addome multislice o RMN con mdc epatospecifico. L'esame TC addome con mdc è da preferire per la maggior reperibilità sul territorio (minore attesa d'esecuzione) i costi inferiori e la maggior capacità di stadiazione extraepatica (linfonodi, vasi, peritoneo etc..) in confronto alla RMN che mantiene una maggior capacità di stadiazione intraepatica se eseguita con mezzo di contrasto epatospecifico. La conferma istologica è fondamentale in caso di discordanza CEUS/TC o CEUS/RMN e deve essere eseguita per via percutanea con guida ecografica usando un ago preferibilmente tranciante con diametro di 16-18 G comprendendo anche parte di tessuto extranodulare all'interno del frustolo. L'analisi istologica deve essere eseguita da un patologo esperto in istologia epatica utilizzando la classificazione di Edmonson e tecniche immunoistochimiche (CK7, CD 34 etc..) al fine di effettuare diagnosi differenziali con Colangiocarcinomi periferici o forme miste. L'esame istologico di una lesione già diagnosticata con tecnica di imaging può essere eseguita anche ai fini prognostici o di stadiazione (invasione micro vascolare, genetica) ma solo all'interno di studi approvati dal comitato etico della ASL. In caso di diagnosi istologica non conclusiva il controllo ecografico deve essere eseguito ogni 3-4 mesi. La CEUS deve essere eseguita da un ecografista o un radiologo con certificata esperienza e addestramento specifico (almeno 100 esami /anno). La metodica è eseguita con iniezione endovenosa di Esafloruro di Zolfo (Sonovue) utilizzando un apparecchio ecografico dotato di Software dedicato.

STADIAZIONE

La stadiazione dell'HCC di nuova diagnosi, sia in corso di sorveglianza che in seguito a diagnosi occasionale, deve prevedere l'esecuzione di una TC addome con mdc, RX del torace 2p per pazienti in screening e TC torace senza mdc per pazienti con tumori di grandi dimensioni diagnosticati occasionalmente, Esofagogastroscoopia per studio delle varici esofagee, ECG, screening biochimico per il calcolo del MELD/CHILD score (Bilirubina totale, NA, INR, Albuminemia, Creatinina) , AFP, West Haven score ed ammoniemia per lo screening dell'encefalopatia-portosistemica, Ricerca dell'eziologia e valutazione della Viremia quantitativa-antiHbe Ab in caso di infezioni da HBV. Valutazione del Performance Status, paracentesi esplorativa e leucometria in caso di ascite recente. La stadiazione va inoltre integrata con attenta anamnesi patologica remota e recente per individuare comorbidità importanti, anamnesi farmacologica per la valutazione dell'assunzione di farmaci antiaggreganti/anticoagulanti . Necessario inoltre escludere diatesi allergiche e valutare l'età anagrafica. La TC addome con mdc / TC Torace produce informazioni anche sulle strutture ossee ed i tessuti molli interessati mentre una scintigrafia ossea o un esame TC encefalo non sono raccomandati in assenza di sospetto specifico per la scarsa possibilità di metastatizzazione ossea/encefalica eccetto che in caso di tumori avanzati o di eccezionali dimensioni. Lo studio PET/TC non è raccomandato per la scarsa avidità delle cellule di epatocarcinoma per il 5' fluouodesossiglucosio.

La Stadiazione completa deve prevedere una valutazione complessiva dell'età anagrafica, dell'estensione tumorale (numero, diametro massimo, invasione vascolare, diffusione extraepatica) della funzionalità epatica residua e dell'ipertensione portale, del performance status e delle comorbidità nonché dell'eziologia dell'epatopatia al fine di correlare questi parametri con l'impatto delle eventuali terapie sulla sopravvivenza del paziente.

Il sistema di stadiazione più completo è quello del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) perché, pur se in parte incompleto e perfezionabile, è l'unico in grado di correlare la gran parte di questi parametri con un preciso stadio cui corrispondono trattamenti specifici e specifiche prognosi validate dai dati della letteratura internazionale.

Il Sistema di Stadiazione BCLC prevede 5 stadi

1) Stadio 0 (Very early HCC)

1 lesione < 2 cm

Non invasione extraepatica/vascolare

CHILD PUGH A/C

PST 0

Varici Esofagee F0/F1

2)Stadio A (early HCC)

1 lesione singola o 3 lesioni fino a 3 cm (Criteri di Milano)

Non invasione extraepatica/vascolare

CHILD PUGH A/B

PST 0

Varici esofagee F0/F3

3)Stadio B (HCC intermedio)

Lesioni multiple (oltre i criteri di Milano)

Non invasione extraepatica/vascolare

CHILD PUGH A/B

PST 0

Varici esofagee F0/F3

4)Stadio C (HCC avanzato)

Lesione singola o multiple di qualunque diametro

Invasione extraepatica/vascolare

CHILD PUGH A/B

PST 1/2

Varici esofagee F0/F3

5)Stadio D (HCC terminale)

Lesione singola o multiple di qualunque diametro

Invasione o assenza di invasione extraepatica/vascolare

CHILD PUGH C

PST 2 o > 2

Varici esofagee F0/F3

Sulla base delle recenti considerazioni dell'Associazione Italiana Malattie del Fegato (AISF) la stadiazione BCLCL va integrata con alcune indicazioni;

1)il titolo dell'AFP e la valutazione dell'Encefalopatia porto-sistemica nonché dell'iposodiemia nell'ascite refrattaria al fine di meglio identificare i pazienti con prognosi peggiore. Al contrario il solo dato del PST 1 non è sufficiente a considerare tutti i pazienti in stadio avanzato (C),precludendoli da terapie potenzialmente efficaci.

2)Lo stadio precoce (A)prevede 1 lesione singola qualunque sia il diametro purchè in CHILD A e senza invasione extraepatica/vascolare. In realtà lesioni singole che coinvolgano più del 50% del volume del lobo omolaterale dovrebbero essere considerate intermedie così come il paziente ascitico soprattutto se iposodiemico o con encefalopatia porto-sistemica (CHILD B) potrebbe essere considerato avanzato o terminale perché non suscettibile se non di terapie sintomatiche

3)Lo stadio intermedio (B) è troppo eterogeneo comprendendo pazienti con lesioni resecabili e ancora trattabili e lesioni troppo numerose ,multifocali e bilobari pur se piccole e/o in assenza di invasione extraepatica che richiedono solo terapie sistemiche.

In questi casi la corretta stadiazione e la successiva valutazione terapeutica dovrebbe essere gestita da un team multidisciplinare di esperti coordinata dall'epatologo di riferimento che sia in grado di valutare i molteplici aspetti clinici del paziente e l'impatto delle decisioni terapeutiche sulla valutazione della sopravvivenza e della qualità della vita.

TERAPIA

L'Epatocarcinoma si giova di terapie CURATIVE-RADICALI-PALLIATIVE o SINTOMATICHE

Prima di avviare il paziente ad una o più scelte terapeutiche dell'HCC è necessario eseguire i trattamenti specifici dell'epatopatia di base quando necessari perché questi possono rappresentare dei fattori indipendenti di mortalità se non trattati e possono far migrare il paziente da uno stadio all'altro in caso di risposta o non risposta alla terapia. Molte terapie loco regionali e chirurgiche possono inoltre aggravare la preesistente ipertensione portale.

In particolare risulta fondamentale programmare

Astinenza dall'alcol e/o programma di disintossicazione controllata

Terapia a lungo termine con Entecavir/Tenofovir /Telbivudina dei pazienti con HBVDNA rilevabile

Chemioprofilassi con beta bloccanti delle Varici esofagee F2 senza segni rossi

Legatura elastica per via endoscopica delle Varici F3 o in presenza di segni rossi o in caso di varici F2 intolleranti alla Chemioterapia

Posizionamento di TIPS per episodi di sanguinamenti digestivi ed ascite refrattarie alla terapia.

Controllo endoscopico annuale o biennale delle Varici esofagee F0/F1 senza segni rossi

Controllo con Aldactone e Furosemide e leucometria dei versamenti ascitici isolati ed eventuale terapia con Chinolonici/Ceftriaxone o restrizione idrica nell'iposodiemia.

Controllo dell'encefalopatia porto-sistemica con decontaminanti intestinali e lattulosio

L'UNICA TERAPIA CURATIVA dell'HCC in Epatocirrosi(in grado cioè di curare sia il tumore che la Cirrosi) E' RAPPRESENTATA dall'EPATOTRAPIANTO.

La multifocalità del tumore epatico in corso di Cirrosi fa sì che sia la Resezione chirurgica che i trattamenti percutanei siano da considerarsi RADICALI e non curativi avendo entrambi un effetto LOCOREGIONALE che non previene la recidiva a distanza.

I Trattamenti endovascolari e sistemici sono da considerarsi PALLIATIVI in quanto tendono ad aumentare la sopravvivenza globale ma mancano di un accertata radicalità locale.

I trattamenti sistemici sono garantiti dal SSN solo a pazienti non eleggibili ad altri trattamenti.

Ogni sforzo iniziale va dunque indirizzato ad individuare i pazienti candidabili al trapianto ovvero entro i "criteri di Milano" e < 65 anni d'età in assenza di invasione vascolare/extraepatica.

Secondo la stadiazione BCLC tutti i pazienti in stadio A in assenza di controindicazioni assolute dovrebbero essere valutati per l'inserimento in lista d'attesa dell'Epatotrapianto.

I pazienti che eccedono lo stadio A ma non i criteri di Milano (CHILD C) ed i pazienti in stadio 0 con MELD > 15 dovrebbero essere valutati per l'inserimento in lista d'attesa dell'Epatotraspianto

I Pazienti in stadio 0 (very early) in CHILD PUGH A (MELD < 15) non richiedono l'epatotraspianto

IL trattamento Ponte (bridging) delle lesioni va effettuato con terapie loco regionali se l'attesa in lista supera ragionevolmente i sei mesi e va quindi effettuato quando possibile, subito o comunque prima dell'effettivo inserimento in lista

Il paziente con queste caratteristiche dovrebbe essere valutato dall'epatologo di riferimento con esperienza nella gestione dei pazienti trapiantandi/trapiantati per la considerazione di alcune caratteristiche peculiari dell'epatotraspianto del paziente con HCC;

1)Lo stadio di CHILD non inficia l'inserimento in lista d'attesa

2)Lo stadio di MELD non è applicabile al paziente con HCC per la valutazione dei requisiti minimi di trapiantabilità

3)L'età anagrafica > 65 anni è una controindicazione relativa e non assoluta

4)La certificata astensione dall'alcol e dagli oppiacei/cocaina per un periodo superiore ai sei mesi è una controindicazione assoluta

5)Le infezioni attive in atto (eccetto HCV e colangiti) sono una controindicazione assoluta

6)Altre neoplasie pregresse possono rappresentare una controindicazione assoluta

7)Le gravi patologie cardiorespiratorie in grado di compromettere l'intervento o la riabilitazione costituiscono una controindicazione assoluta

8)Le infezioni da HBV inattive o stabili (< 20.000 UI/L) producono una sopravvivenza dell'80% a 5 anni dal trapianto versus 50% delle infezioni attive da HCV

9)Alcuni centri Trapianto richiedono necessariamente una conferma istologica

10)I criteri di trapiantabilità possono giovare del down staging loco regionale e della eventuale risposta terapeutica

11)La resezione epatica pre trapianto può esporre a recidive infiltranti bilobarie o aumentare i tempi di ischemia fredda per la presenza di aderenze.

12)Esistono criteri di trapiantabilità anche per pazienti in stadi che eccedono i criteri di Milano tenendo in considerazione tutto quanto sopra esposto

RESEZIONE CHIRURGICA

La resezione chirurgica deve essere il più possibile conservativa e va considerata in tutti i casi non trapiantabili che ricadono nello stadio precoce A (in tutte le lesioni > 2 cm soprattutto se > 5 cm , esofitiche o non trattabili con terapie locoregionali)

Qualora le lesioni siano multiple o lo stadio sia intermedio (B) i criteri di resecabilità devono tenere conto del tasso di recidiva a distanza (70% a 5 anni) e dei rischi legati a

stadio di MELD > 9

Sodiemia < 130, Bilirubina > 1 INR > 1.6

Varici esofagee (ipertensione portale)

Lesioni profonde (I-IV-V s)

Numero di lesioni > 3

Rischio di recidiva a distanza da stimolo proliferativo

Rischio di scompenso in caso di lobectomie dx versus sinistre

In caso di lesioni singole comprese tra 2 e 5-6 cm con elevato rischio chirurgico o posizione profonda (centro epatica) i trattamenti locoregionali sono preferibili alla resezione chirurgica

La valutazione della scelta del trattamento chirurgico o loco regionale deve tener conto di queste variabili e spetta al Chirurgo in collaborazione con l'Epatologo.

Nel paziente ad elevato rischio chirurgico l'intervento di resezione deve essere effettuato in ospedali dotati di posti per terapia intensiva post operatoria. La valutazione spetta al chirurgo in collaborazione con l'anestesista/rianimatore di riferimento. Il chirurgo di riferimento deve poter produrre una documentata esperienza nella chirurgia epato-biliare.

Attualmente non esistono indicazioni a terapie adiuvanti /neoadiuvanti capaci di prevenire le recidive chirurgiche.

Nel paziente opportunamente selezionato al momento mancano robuste evidenze che supportino come mandatorio l'uso dell'ecografia intraoperatoria o della resezione laparoscopica.

Il controllo di efficacia va effettuato con TC addome multislice 30 gg dopo l'intervento ed ogni sei mesi per i primi due anni.

TECNICHE ABLATIVE

La termo ablazione percutanea è una tecnica radicale per noduli singoli fino a 2 cm (Stadio 0) con efficacia superiore alla Alcolizzazione e Chemoembolizzazione e paragonabile alla resezione chirurgica ma gravata da minore invasività, morbilità e rischio assoluto, minori costi e ridotta ospedalizzazione, facile ripetibilità e migliore qualità della vita post intervento. Il rischio assoluto è lievemente maggiore di quello dell'alcolizzazione a fronte di una maggiore radicalità.

Queste caratteristiche fanno sì che possa essere applicata anche a noduli multipli (3) fino a 3 cm in pazienti con rischio chirurgico/CHILD- B. In questi casi la chirurgia resettiva può essere effettuata anche come "rescue therapy" in caso di fallimento.

Noduli che eccedono i 3 cm, non resecabili, devono essere preferibilmente trattati in combinazione con la Chemoembolizzazione.

In lista d'attesa per epatotraspianto la Termoablazione da sola (fino a 3 cm) o in combinazione (oltre i 3 cm) è il trattamento di scelta per il trattamento "ponte".

La termo ablazione non è indicata in lesioni parzialmente o totalmente esofitiche o in contiguità con Colecisti o anse del colon (interposizione delle anse del colon dx). Può essere effettuata con sicurezza per lesioni in prossimità dell'ilo o contigue a vasi portali. Non è applicabile per lesioni non visibili ecograficamente.

Il trattamento di ablazione percutanea con Radiofrequenza può essere effettuato con Aghi Freddi (in grado di ottenere necrosi che non superano i 2 cm) solo per lesioni fino a 15 mm.

In caso di lesioni maggiori di 2 cm devono essere utilizzati dispositivi con aghi espandibili o con infissioni simultanee multiple in grado di ottenere necrosi fino a 5 cm .

L'uso dei dispositivi di Termoablazione con Microonde deve essere limitato ad indicazioni particolari (lesioni di 4-5 cm in assenza di contiguità con vie biliari, ilo epatico, vasi portali)

Quando possibile l'uso della tecnologia a Radiofrequenza è preferibile per la maggior efficacia rispetto all'alcolizzazione e maggior sicurezza rispetto alle microonde.

In casi selezionati (pazienti non accessibili per via percutanea) può essere usato l'accesso video laparoscopico. L'accesso laparotomico (a cielo aperto) non è giustificato se non per trattamenti combinati con resezioni chirurgiche. In caso di ablazioni a cielo aperto l'uso dei dispositivi a microonde è preferibile per il minor tempo necessario al raggiungimento della necrosi e la minor traumaticità delle antenne (calibro minore).

Le procedure di termo ablazione possono essere ripetute nel tempo per nuove lesioni e fino ad un massimo di due sedute in caso di inefficacia.

Tali procedure devono essere effettuate in ambiente chirurgico (sala operatoria) evitando quando possibile la ventilazione assistita (sedazione profonda). Il paziente va ospedalizzato e tenuto in osservazione per almeno 24 ore.

Il controllo di efficacia può essere effettuato già dopo pochi giorni con Ecocontrastografia. In caso di mancata radicalità può essere programmata una nuova seduta senza necessità di ripetere l'esame TC dell'addome. In caso di risultato radicale alla CEUS il restaging deve essere effettuato dopo 30 gg conTC addome multislice quindi con controlli ogni 3-4 mesi con CEUS e annuali con TC addome con mdc per i primi due anni.

L'operatore deve avere una certificata e comprovata esperienza in Ecografia o Radiologia Interventistica (deve poter documentare di aver effettuato almeno 100 procedure).

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE INTRARTERIOSA (TACE)

La Chemoembolizzazione Intrarteriosa (iniezione intrarteriosa trans-catetere di chemioterapici) è il trattamento di elezione per lo stadio intermedio (B) purchè in classe A di CHILD.

In casi selezionati può essere somministrata a pazienti in CHILD B7 purchè in assenza di ittero o ascite refrattaria. La tossicità ne fa una metodica non facilmente ripetibile oltre le due sedute pena la possibile riduzione dell'indicazione al trattamento con terapie sistemiche per la migrazione nello stadio B/C di CHILD. Può essere effettuata anche per lesioni non accessibili alla termoablazione percutanea. In lesioni > 2 cm se possibile va sempre effettuata in trattamento combinato (sequenziale) con la Termoablazione per l'intrinseca scarsa radicalità.

Controindicazioni assolute sono tumori infiltranti e/o > 10 cm o con diffusa infiltrazione di entrambi i lobi.

CHILD C

Trombosi portale anche non neoplastica o non accessibilità anatomica (origine e decorso dell'arteria epatica)

Consigliabile la ripetizione della procedura "on demand" sulla base dell'esito radiologico (controllo di efficacia)

I farmaci comunemente usati sono l'Epirubicina, la Doxorubicina ed il Cisplatino in sospensione con Lipiodol seguita da embolizzazione arteriosa con agenti embolizzanti (Spongostan/Gelfoam). La procedura deve essere effettuata con guida fluoroscopica in una sala angiografica o in una sala operatoria opportunamente schermata per le radiazioni ionizzanti in anestesia locale. Il paziente deve essere ospedalizzato e tenuto in osservazione per almeno 24 ore.

La semplice Embolizzazione Transarteriosa (TAE) non è giustificata né al fine terapeutico né adiuvante la resezione epatica in assenza di dati di efficacia in letteratura.

La procedura superselettiva con chemioterapico in microsfere a lento rilascio (Drug Eluting Beads /DEB-TACE) è preferibile per la maggior efficacia nelle fasi avanzate e la minor tossicità (CHILD B7) e tollerabilità che ne consente anche una facile ripetibilità. Tale procedura che non usa lipiodol si presta più facilmente al controllo di efficacia con TC addome multislice dopo 30 gg e dopo 6 mesi per i primi due anni evitando di utilizzare la RMN se non per una sua migliore capacità di restaging intraepatico se usata con mezzo di contrasto epatospecifico utilizzando il sistema m RECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) che analizza l'enhancement residuo dopo mdc invece che il volume totale delle lesioni.

L'operatore deve essere un Radiologo con certificata e comprovata esperienza in radiologia interventistica del Fegato (almeno 100 procedure)

RADIOEMBOLIZZAZIONE (TARE)

La radioembolizzazione intrarteriosa con microsfere a lento rilascio con Itrio radioattivo e lipiodol (TARE o SIRT- Selective Internal Radio Therapy) non può al momento essere considerato uno "standard of care" per l'assenza di dati conclusivi sul suo impatto sulla sopravvivenza e l'elevato costo (circa 10 volte una procedura di TACE) anche in rapporto alla complessità della procedura di preparazione dei materiali e delle sale operative.

Tuttavia a fronte di una dimostrata efficacia in casi avanzati anche con invasione neoplastica vascolare e la apparente minore tossicità rispetto alla TACE **deve essere presa in considerazione in casi selezionati di impossibilità tecnica di esecuzione (cavernomi portal, occlusioni portal, trombosi) o in caso di fallimento della TACE in collaborazione con l'Oncologo di riferimento perchè tali pazienti potrebbero giovare del trattamento con chemioterapici sistemici soprattutto in caso di invasione vascolare.**

La procedura richiede l'allestimento di sale operative appositamente adeguate in collaborazione con una unità di Medicina Nucleare e deve essere effettuata da personale radiologo esperto nella Chemioembolizzazione intrarteriosa epatica per il rischio di gravi complicanze in caso di anomalie vascolari che possano provocare l'irradiazione di organi cavi. E' controindicata in caso di shunt polmonare > 20%.

TERAPIA SISTEMICA

La terapia sistemica con farmaci antiangiogenetici è attualmente l'unico trattamento farmacologico che abbia dimostrato benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti affetti da Epatocarcinoma. Sorafenib (Nexavar) è l'unico farmaco antineoplastico per uso sistemico approvato dal SSN in caso di HCC non suscettibile o dopo fallimento di altri trattamenti e con funzionalità epatica conservata (CHILD PUGH A).

La sua indicazione è limitata ai pazienti in stadio C (BCLC) con invasione vascolare od extraepatica ed in stadio A di CHILD e PST < 3 ed ogni altro utilizzo al di fuori di questi parametri deve essere considerato solo all'interno di studi clinici approvati dal comitato etico della ASL.

Il dosaggio ottimale è di 800 mg/die in due dosi da 400 mg assunte lontano dai pasti .(2 cpr 200 mg x2) La terapia va continuata indefinitamente in caso di risposta o stabilità di malattia.

Il paziente va sottoposto a controlli clinici mensili e valutazioni della funzionalità epatica in rapporto al rischio di emorragie digestive ed anemizzazione, ipertensione arteriosa, reazioni cutanee, diarrea ed astenia.

Un dosaggio dimezzato (400 mg/die) sembra essere egualmente efficace in caso di tossicità minore e può essere usato anche per iniziare il ciclo terapeutico (induzione) in modo da diminuire l'impatto della tossicità. In casi selezionati la tossicità può essere ridotta utilizzando dosi di 200 mg due volte al giorno a di' alterni.

Il controllo radiologico con TC addome con mdc è sufficiente per la valutazione della malattia ogni 3-4 mesi utilizzando i criteri mRecist.

Il trattamento va sospeso in caso di progressione strumentale o grave tossicità.

RADIOTERAPIA

Il trattamento radioterapico trova indicazioni nei casi di tumore avanzato (Classe C e D BCLC) in corso di metastatizzazione ossea o dei tessuti molli (generalmente secondari a seeding neoplastico iatrogeno) per la riduzione della sintomatologia algica e la stabilizzazione di fratture neoplastiche delle vertebre o ossa lunghe.

Il trattamento deve essere operato da un Radioterapista in collaborazione con l'Oncologo di riferimento e l'anestesista per la concomitante terapia del dolore.

A tali pazienti va inoltre assicurato un trattamento sintomatico in collaborazione con l'Oncologo , l'Epatologo di riferimento ed il Medico di medicina generale al fine di applicare la migliore metodologia possibile di assistenza (Day Hospital,domiciliare, lungodegenza/)

HCC su FEGATO SANO

In caso di diagnosi di HCC su fegato sano la conferma istoogica è necessaria indipendentemente dall'aspetto contrastografico ,soprattutto nel bambino, per escludere rare forme di epatoblastoma. Contestualmente l'assenza di cirrosi può essere verificata istologicamente con un secondo prelievo.

Il trattamento è chirurgico quando possibile. In alcuni casi selezionati il paziente può essere inviato ad un centro trapianti per la valutazione di casi inoperabili limitati al fegato. Una valutazione trapiantologica dei casi resecati non è utile. Il paziente va inviato ad un follow up ogni 4 mesi per i primi due anni.

Per i casi non trapiantabili/non resecabili si ritengono utili le linee guida per l'HCC in corso di Cirrosi.