



Linee guida

EPATOCARCINOMA

Edizione 2013



Coordinatore: Bruno Daniele

Segretario Scientifico: Gennaro Daniele

Estensori:

Francesco Fiore,
Vincenzo Mazzaferro,
Fabio Piscaglia,
Massimo Roncalli

Referee AIOM Francesco Perrone,

Mario Scartozzi

Referee AISF

Franco Trevisani

Indice

1. Epidemiologia.....	6
1.1 Generalità.....	6
1.2 Incidenza.....	6
1.3 Mortalità.....	6
1.4 Sopravvivenza.....	6
1.5 Prevalenza.....	7
2. Eziologia e prevenzione.....	7
3. Screening e sorveglianza.....	7
4. Diagnosi.....	9
5. Stadiazione.....	11
5.1 Generalità.....	11
5.2 Inquadramento funzionale del paziente epatopatico.....	11
5.3 Sistemi di stadiazione.....	13
6. Trattamento.....	15
6.1 Premessa.....	15
6.2 HCC limitato al fegato.....	15
6.2.1 Child-Pugh A.....	15
6.2.2 Child-Pugh B.....	19
6.2.3 Child-Pugh C.....	20
6.2.4 Trattamenti combinati.....	20
6.2.5 Terapie adiuvanti.....	21
6.2.6 Follow-up.....	21
6.3 HCC avanzato.....	21
6.3.1 Child-Pugh A.....	21
6.3.2 Child-Pugh B.....	24
6.3.3 Child-Pugh C.....	24
6.3.4 Altri trattamenti sistemici.....	24
6.4 Trattamento dell'HCC nel paziente non cirrotico.....	25
7. Algoritmi.....	26
8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	34
9. Bibliografia.....	35

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Grado di raccomandazione SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
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) IL GRADO DI RACCOMANDAZIONE SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, il grado di raccomandazione viene indicato con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i livelli di evidenza dei singoli studi****. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze 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 evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata , in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve</u> essere offerto l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione 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 caso/controllo o di coorte o singoli studi 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.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile 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 sono riportate nel capitolo successivo a quello degli algoritmi).

1. Epidemiologia

1.1 Generalità

Fonte dei dati sono i Registri Tumori disseminati sul territorio Italiano. 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

Gli HCC rappresentano circa il 4% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto di circa 3:1 tra maschi e femmine. L'andamento nel tempo dell'incidenza del carcinoma epatocellulare (HCC) appare stabile nei due sessi dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione. Il Sud Italia è l'area a più alta incidenza di HCC con un tasso rispetto al Nord di +17% nei maschi e di +65% nelle femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa sia rispetto al Nord (-39% negli uomini e -19% nelle donne) che al Sud. La differenza tra Nord e Sud può essere spiegata con la differente incidenza di infezione con virus epatitici ed in particolare con il 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 somministrato a tutti i soggetti nati dal 1978 in poi. Se i tassi di incidenza rimanessero invariati, si prevede un aumento dei casi nel prossimo futuro rispetto alle stime 2012 (+12% nel 2020 e +30% nel 2030), soprattutto legato all'invecchiamento della popolazione.

1.3 Mortalità

L'epatocarcinoma (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. La mortalità nei maschi presenta un decremento a partire dai primi anni '90 (-1,6%/anno); anche nelle femmine si osserva una tendenza alla diminuzione (-1,3%/anno) costante. La mortalità per HCC risulta più alta al Sud (20,3 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 8,1 nelle femmine), rispetto al Centro e al Nord.

1.4 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con diagnosi di HCC nella prima metà degli anni 2000 è stata rispettivamente 15% per i maschi e 12% per le femmine. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata, sia pure nel contesto di una malattia comunque a prognosi infausta. Il rischio di decesso tocca la sua punta massima nel primo anno dopo la diagnosi mentre la probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1, 3 e 5 anni (20%, 37% e 48% rispettivamente). Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.

1.5 Prevalenza

E' stato stimato che in Italia nel 2011 risiedessero 21.416 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico, l'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1. La maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 48% entro i 2 anni, il 77% 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 ai 60-74enni (132/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Non si osserva un gradiente di distribuzione della prevalenza fra le diverse aree del Paese: 43 e 37/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel NO e nel NE, 27 al centro e 38 al Sud.

2. Etiologia 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 e steatosi epatica. 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 del virus dell'epatite B e il genotipo 1b del virus dell'epatite C e valori di transaminasi costantemente e significativamente elevati (oltre 5 volte i valori normali). Rispetto alla popolazione generale l'infezione da singolo virus epatitico comporta un 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 virus dell'epatite B, che è raccomandata in tutti i neonati e nelle popolazioni ad alto rischio¹ (**Livello di evidenza 2++**). L'effetto della terapia antivirale nei pazienti con epatite cronica B sulla prevenzione dello sviluppo dell'HCC è controverso, mentre il rischio di HCC nei pazienti con infezione da HCV trattati con interferone e ribavirina che ottengono una risposta virologica prolungata è ridotto rispetto ai pazienti non trattati o non rispondenti. Tuttavia, non è chiaro se questa riduzione si ottenga anche quando si è già in presenza di cirrosi epatica.

Grado di raccomandazione 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

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 sia ben identificabile una popolazione di soggetti a rischio, cioè i pazienti con cirrosi epatica ed alcune categorie di pazienti con epatite cronica virale. Grazie al miglioramento nella gestione delle complicanze della cirrosi epatica, in particolare di quelle connesse all'ipertensione portale, l'HCC è recentemente diventato la più probabile causa di morte nei pazienti con cirrosi epatica in fase compensata.

E' stato stimato che, in presenza dei trattamenti attualmente disponibili, una sorveglianza periodica dei pazienti con cirrosi 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%². Esiste un solo studio prospettico randomizzato, cinese, di grandi dimensioni, che riporta dati a favore di una diagnosi più precoce e di una migliorata sopravvivenza nei soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) sottoposti a sorveglianza, anche se il tasso di drop out nello studio è significativo³ (**Livello di evidenza 1+**). Diversi studi osservazionali, tra cui anche alcuni italiani, hanno dato risultati in linea con il dato asiatico, confermando come una sorveglianza con intervallo semestrale⁴ (**Livello di evidenza 2++**) fosse efficace nei pazienti cirrotici (considerati a rischio per l'incidenza annuale di HCC attorno al 2-4%)^{5,6} (**Livello di evidenza 2++**). E' ragionevole derogare a tale raccomandazione solo se la funzione epatica è molto scaduta (cirrosi epatica in classe Child-Pugh C, non eleggibile a trapianto di fegato) o sono molto scadute le condizioni generali (performance status molto compromesso o comorbidità importanti a carico di altri organi) al punto da impedire qualsiasi trattamento radicale o palliativo di un eventuale HCC diagnosticato precocemente. In questo caso si può soprassedere alla sorveglianza dopo l'ecografia iniziale, a giudizio del clinico.⁷ L'età avanzata (oltre 70-75 anni) non è di per sé un motivo per non raccomandare la sorveglianza periodica, in quanto essa non preclude successivi trattamenti⁸ (**Livello di evidenza 2++**). L'aggiunta del dosaggio periodico dell'alfafetoproteina alla sorveglianza ecografica non aumenta in misura sostanziale (circa 6%) il tasso di riconoscimento dell'HCC in stadio precoce e peggiora nettamente il rapporto costo/efficacia della sorveglianza, aumentando il numero dei risultati falsi positivi⁹ (**Livello di evidenza 2++**). Pertanto, il monitoraggio semestrale dell'alfafetoproteina non può rientrare fra gli strumenti di sorveglianza del paziente a rischio di epatocarcinoma, salvo che in assenza di disponibilità dell'ecografia. Tuttavia essa rimane un indicatore del rischio di sviluppo di HCC e va dosata al momento del riscontro di una lesione focale epatica su cirrosi per contribuire all'inquadramento diagnostico e prognostico.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Tutti i pazienti con cirrosi epatica dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza semestrale con ecografia dell'addome superiore per la diagnosi precoce di HCC.	Positiva debole
B	L'alfafetoproteina 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 ed i frequenti risultati positivi che conseguono al suo uso peggiorano il rapporto costo/beneficio della sorveglianza semestrale con la sola ecografia.	Negativa debole

4. Diagnosi

La cirrosi è caratterizzata istologicamente da bande di tessuto fibroso che delimitano noduli di rigenerazione epatocitaria. La presenza di piccoli noduli nel fegato cirrotico rappresenta pertanto la norma. Tuttavia questi noduli, che hanno generalmente dimensioni comprese tra 1 e 4 mm, non vengono rilevati all'ecografia convenzionale in scala di grigi, che è la tecnica raccomandata nella sorveglianza. Viene pertanto definita lesione focale, una lesione che emerga dallo sfondo ecografico in modo più distinto (con le normali sonde ecografiche per addome) o ad altra tecnica di imaging, e che in genere ha dimensioni di almeno 5 mm¹⁰. Il percorso di cancerogenesi epatica nel 90% dei casi avviene a tappe, con una progressione dal micronodulo rigenerativo (non visibile alle tecniche di imaging) al macronodulo rigenerativo (talora visibile all'imaging, con dimensioni superiori ai 5 mm) sul quale subentrano alterazioni istologiche che portano a displasia dapprima lieve poi progressivamente severa fino all'insorgenza di un microfocolaio di carcinoma che progressivamente interessa tutto il nodulo e quindi si estende. E' pertanto allo stesso tempo difficile e importante riuscire ad identificare la natura di un nodulo cancerizzato rilevato nel contesto di un fegato cirrotico¹¹. Esistono altri tipi di lesioni maligne che possono insorgere su cirrosi, quali il colangiocarcinoma ed il linfoma primitivo epatico, ma essi non costituiscono complessivamente più del 2-3% di tutti i nuovi noduli. Le metastasi epatiche da altri tumori sono 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) e perdita della componente portale¹¹. Viene pertanto considerato criterio diagnostico di HCC un incremento del segnale contrastografico in fase arteriosa nella lesione rispetto al parenchima circostante (denominato comunemente "ipervascolarizzazione arteriosa" o wash-in), seguito da una riduzione in fase venosa/tardiva, tale da rendere la lesione moderatamente meno contrastata del parenchima (aspetto definito di "lavaggio precoce" o wash-out). Abitualmente, i cambiamenti di vascolarizzazione vanno di pari passo con l'incremento dimensionale e sono quindi rilevabili in una minoranza di casi di HCC al di sotto dei 10 mm (che infatti vengono raramente riconosciuti), tra il 20% ed il 50% dei casi nei noduli di HCC tra i 2 ed i 3 cm, in circa il 75% dei noduli di HCC di 2-3 cm e in oltre il 90% dei noduli oltre 3 cm.¹² (**Livello di evidenza 2++**)

Sulla base di tali dati e del fatto che l'HCC di piccole dimensioni, singolo, inferiore ai 10 mm, ha quasi sempre una crescita locale espansiva, senza formazione di noduli satelliti alla lesione o invasione micro vascolare si raccomanda l'inizio degli accertamenti contrastografici solo quando il nodulo di nuovo riscontro abbia dimensioni di 10 o più mm. Al di sotto di tale soglia viene raccomandato solo l'inizio di uno stretto monitoraggio trimestrale con la tecnica che ha consentito di identificare il nodulo stesso (in genere l'ecografia). Infatti, in considerazione del fatto che la maggior parte dei noduli inferiori a 1 cm in un fegato cirrotico non sono HCC e per la difficoltà di eseguire una biopsia su noduli così piccoli, l'eventuale ritardo diagnostico di 3 mesi non sembra avere alcuna ricaduta clinica peggiorativa in lesioni di queste dimensioni anche perché la comparsa di lesioni satelliti e di invasione microvascolare, che possono compromettere un trattamento radicale, si osserva a partire da dimensioni > 2 cm¹³ (**Livello di evidenza 3**).

Nel complesso, i noduli di nuovo riscontro vanno indagati con RM e/o TC multifasiche con mezzo di contrasto, sia per cercare di identificare un pattern diagnostico di HCC (caratterizzato da "ipervascolarizzazione" in fase arteriosa e wash-out in fase venoso/tardiva) sia per effettuare una stadiazione, necessaria qualora si confermasse la malignità. Il ruolo dell'ecografia con contrasto a basso indice meccanico (CEUS, contrast enhanced ultrasound) nella diagnosi di HCC è stato recentemente messo in discussione per il potenziale rischio di interpretazione errata di colangiocarcinoma intraepatico per HCC. Tale rischio è comunque stimabile in non più dell'1% dei nuovi noduli su cirrosi. In caso di aspetto tipico alla RM e/o alla TC di lesioni superiori ai 10 mm comparse in corso di sorveglianza, si può ritenere stabilita la diagnosi di HCC. Nel caso invece di un aspetto atipico (mancanza di ipervascolarizzazione arteriosa e/o del wash-out) andrà eseguita la tecnica contrastografica alternativa (RM o TC) oppure la CEUS o si può decidere di procedere direttamente alla biopsia, se tecnicamente non difficoltosa. Una biopsia negativa per malignità, specialmente se l'esame istologico evidenzia displasia, suggerisce comunque di procedere anche con altre tecniche contrastografiche, se non ancora tutte eseguite, per il rischio di falso negativo di HCC ben differenziato¹⁴.

Poiché il 10-15% dei noduli > 3 cm e il 60-70% dei noduli tra 1 e 2 cm hanno un comportamento radiologico dubbio o non conclusivo, la maggior parte dei noduli di piccole dimensioni che vengono rilevati come incidenti nel follow-up dei pazienti cirrotici sono sottoposti a biopsia epatica. In questi casi le lesioni maligne sono per lo più HCC ben differenziati (G1) e talora ipovascolari a causa dell'ancora non completa neovascolarizzazione arteriolare¹⁰ (**Livello di evidenza 3**). La diagnosi differenziale tra queste forme ed i noduli displastici, particolarmente di alto grado, può essere molto impegnativa e raggiungibile soltanto sulla base dello studio accurato della biopsia epatica. La biopsia consente la valutazione sia delle caratteristiche architetturali/organizzative della lesione sia del più specifico dettaglio citologico ed è dunque, in questo specifico ambito, nettamente superiore alla citologia agoaspirativa e come tale raccomandata. Le biopsie di piccoli noduli epatocellulari (≤ 2 cm), di aspetto morfologico dubbio (diagnosi differenziale tra displasia di alto grado ed HCC ben differenziato), sono spesso di difficile e complessa interpretazione. Tali lesioni dovrebbero essere valutate da patologi esperti nel campo delle lesioni focali epatiche anche mediante l'utilizzo di marcatori immunoistochimici [CD34, CK7, GPC3, HSP70 e GS] per aumentare la accuratezza diagnostica^{15, 16} (**Livello di evidenza 3**).

Si raccomanda di gradare l'HCC usando la classificazione di Edmondson-Steiner e quella dell'Armed Force Institute of Pathology (AFIP) che sono basate su caratteristiche nucleari progressive (grado 1: nuclei regolari; grado 2: comparsa di aspetti di ipercromatismo, nucleoli ed aumento del rapporto nucleo-citoplasmatico; grado 3: come il grado 2 ma con più pronunciate irregolarità nucleari e nucleoli ancora più prominenti; grado 4: marcata anaplasia cellulare con cellule giganti e pleomorfe).

E' importante sottolineare di nuovo come l'ecografia da sola non sia adatta alla stadiazione da eseguirsi prima di qualsiasi trattamento per la ricerca di eventuali ulteriori noduli, perchè la sua sensibilità non è particolarmente elevata, essendo solo del 40-70% per lesioni focali piccole, di 0.5-2 cm. Analogamente non va impiegata per la stadiazione la CEUS con SonoVue, unico mezzo di contrasto attualmente disponibile in Italia.

Va ricordato che in un contesto di un fegato cirrotico si possono riscontrare anche angiomi. Essi si presentano con una prevalenza di circa il 5% su fegati cirrotici espianati. E' più facile che la loro presenza possa essere rilevata ad una prima diagnosi di epatopatia, mentre è estremamente raro, ma non impossibile, che compaiano in corso di sorveglianza. Tuttavia gli angiomi hanno caratteristiche che perlopiù li rendono accuratamente caratterizzabili con tecniche contrastografiche, specie la RM, mentre l'aspetto compatibile con angioma su cirrosi alla sola ecografia di base non deve essere considerato conclusivo per tale diagnosi. Chiaramente la biopsia non trova alcuna indicazione nei noduli con aspetto patognomonico per angiomi alle tecniche di imaging con contrasto, mentre se il quadro presenta aspetti dubbi o contrastanti è bene verificare la natura epatocellulare o meno, eseguendo la biopsia in un centro esperto.

E' opportuno che l'inquadramento diagnostico dei noduli su cirrosi venga fatto da personale esperto e che il quadro venga gestito in un contesto di collaborazione multidisciplinare dedicata¹⁷ (**Livello di evidenza 4**).

L'alfafetoproteina è il marcatore sierico dell'HCC più utilizzato in Italia. Esso può contribuire alla diagnosi di HCC, che tuttavia si basa sul riscontro di un quadro di imaging tipico di malignità o sul rilievo istologico. Poiché il valore dell'alfafetoproteina tende ad aumentare anche in condizioni di citonecrosi epatica con rigenerazione, alcune linee guida suggerivano come limite diagnostico 200 ng/dl associati all'imaging tipico. Tuttavia, attualmente l'alfafetoproteina 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). Valori elevati di alfafetoproteina hanno un significato prognostico negativo.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	I noduli ≥ 10 mm riscontrati all'ecografia (durante sorveglianza o all'esordio della cirrosi) vanno considerati altamente sospetti per HCC e dovrebbero essere ulteriormente caratterizzati con RM e/o TC con mezzo di contrasto per cercare di raggiungere una diagnosi non invasiva di HCC. Se non si raggiunge una diagnosi di HCC con RM e/o TC il nodulo deve essere sottoposto a biopsia guidata.	Positiva forte
B	Qualora la biopsia non sia tecnicamente eseguibile o non diagnostica di HCC, il nodulo dovrebbe essere monitorato trimestralmente con l'ecografia e rivalutato periodicamente con RM e/o TC ed eventualmente con biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, come in presenza di un nuovo nodulo.	Positiva forte
B	Se i noduli sono di dimensioni inferiori a 10 mm dovrebbe essere effettuato solo un monitoraggio delle dimensioni ogni tre mesi fino all'eventuale superamento della soglia di 10 mm.	Positiva debole
A	La presenza di un nodulo epatico al di fuori del contesto di cirrosi richiede sempre una caratterizzazione istologica.	Positiva forte
B	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/organizzative 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 diffusione 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 danno 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 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, nelle fasi più avanzate, 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 pressochè 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 C¹⁸ (**Livello di evidenza 2++**).

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 è quella di una sopravvivenza attorno al 90% a due anni. 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 pazienti già severamente compromessi con importante scompenso ascitico o ittero e 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 far precipitare una insufficienza epatica irreversibile.

Poiché i trattamenti oncologici dell'HCC possono determinare variazioni, almeno temporanee, della pressione portale, ogni paziente con HCC su cirrosi dovrebbe essere sottoposto ad esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per la ricerca di segni di ipertensione portale e per la gradazione del rischio di sanguinamento da varici, prima dell'inizio della terapia oncologica. In caso di varici esofagee a rischio di rottura va infatti iniziato un trattamento di profilassi del sanguinamento (mediante betabloccanti o legatura elastica delle varici fino ad eradicazione)^{19,20} (**Livello di evidenza 2+**).

Nella gestione del trattamento del paziente con HCC non bisogna considerare solo il livello di funzione epatica ma l'eventuale trattamento della causa dell'HCC. 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, complicata da HCC, deve essere trattato da subito con terapia antivirale per HBV, specialmente in previsione di trattamenti oncologici²¹. (**Livello di evidenza 1+**). Per la gestione di tale terapia, per la quale esistono linee guida dedicate, è necessario il supporto di un epatologo. Per l'infezione da HCV non vi sono invece indicazioni ad iniziare un trattamento, con interferone e ribavirina,

prima di quello dell'HCC, mentre il trattamento antivirale per l'HCV può essere raccomandato dopo un trattamento radicale dell'HCC con l'obiettivo di diminuire il tasso di recidiva nel lungo termine²² (**Livello di evidenza 1+**). Anche tale terapia richiede il contributo dell'epatologo di riferimento.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	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 è indicata la profilassi del sanguinamento con betabloccanti e/o legatura elastica.	Positiva forte
A	Nei pazienti con infezione 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 virus dell'epatite C (HCV) viremici (positiva la ricerca dell'HCV-RNA), 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.

Score	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	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. Infatti il TNM si basa anche su dati istologici, quali l'invasione microscopica nodale, e viene codificato dopo l'asportazione chirurgica del tumore primitivo.

Tali dati non sono quasi mai disponibili per l'HCC su cirrosi in quanto l'approccio chirurgico è percorribile solo in una minoranza dei casi e non prevede la linfadenectomia per il rischio di scompenso ascitico. Pertanto la stadiazione morfologica avviene quasi esclusivamente sulla base delle tecniche di imaging. Inoltre è necessario considerare anche il grado di funzione epatica sottostante sia ai fini prognostici che di scelta del trattamento.

Per tali motivi 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)²³ è quello maggiormente studiato e validato in diverse popolazioni (**Livello di evidenza 2++**).

L'algoritmo BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer), che fornisce anche delle indicazioni terapeutiche, è il più utilizzato nel mondo occidentale (Tabella 4)²⁴ (**Livello di evidenza 2+**).

Tabella 2. CLIP score

PARAMETRO	PUNTEGGIO		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare e ≤50% di fegato coinvolto della neoplasia	Multinodulare e ≤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	Grande multifocale		0	No		18
C=avanzato	Qualsiasi numero e morfologia	A-B	1-2	Si		11

Grado di raccomandazione 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 diffusione della neoplasia e del grado di compenso della cirrosi (es.: CLIP score, BCLC).	Positiva forte

6. Trattamento

6.1 Premessa

In considerazione della varietà delle opzioni terapeutiche, dell'importanza degli aspetti tecnici legati ai singoli trattamenti e della funzione epatica residua, la decisione terapeutica per un paziente cirrotico con HCC dovrebbe essere sempre assunta in un ambito multidisciplinare, con il contributo del chirurgo epatico, del radiologo, del radiologo interventista, dell'epatologo, dell'anatomopatologo e dell'oncologo medico^{24, 25} (**Livello di evidenza 4**).

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. In prima istanza occorre valutare se il paziente è eleggibile a trapianto di fegato poiché questa procedura rappresenta una cura sia per l'HCC sia per la cirrosi sottostante. Tuttavia, nella pratica il trapianto di fegato è applicabile ad una frazione molto limitata di pazienti cirrotici con HCC a causa di limitazioni di ordine clinico e oncologico associate a considerazioni di tipo organizzativo e sociale. 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 di neoplasia ≤ 5 cm o noduli multipli di numero non superiore a 3 e di diametro ≤ 3 cm²⁶ (**Livello di evidenza 2++**). Pertanto, i pazienti che rispettano questi criteri vanno valutati presso un Centro Trapianti di Fegato per l'eventuale inserimento in lista d'attesa. Tuttavia, dopo essere stati inseriti in lista d'attesa, il 20% dei candidati al trapianto ne esce e, di conseguenza, i risultati del trapianto sono meno favorevoli se analizzati secondo il criterio dell'intenzione al trattamento²⁷. In molti Centri vengono impiegati trattamenti neoadiuvanti (ablazione percutanea e 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. Analisi condotte secondo il modello di Markov suggeriscono 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'attesa²⁸.

Negli ultimi anni, alcuni Centri hanno proposto un allargamento dei criteri di trapiantabilità²⁹⁻³¹ (**Livello di evidenza 3**). In generale, quanto più ci si allontana dai "criteri di Milano" (aumento delle dimensioni o del numero dei noduli) tanto più si riduce la sopravvivenza dei pazienti³⁰ (**Livello di evidenza 3**). Pertanto, anche in considerazione del pool limitato di organi per il trapianto, le probabilità che un paziente cirrotico con HCC al di fuori dei criteri di Milano venga trapiantato in Italia sono estremamente limitate.

Analogamente il “down-staging” dei tumori eccedenti i criteri di Milano al fine di riportarli alla trapiantabilità è stato proposto da diversi gruppi^{32, 33} (**Livello di evidenza 3**). Il ruolo del trapianto dopo “downstaging” con trattamenti locoregionali del tumore oltre i criteri di Milano (al fine di riportarli nell’ambito della trapiantabilità) non è ancora del tutto definito per la mancanza di studi clinici di buona qualità.

Il trapianto del lobo destro epatico 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 200-500 interventi di donazione del lobo destro epatico) e di una significativa incidenza di complicanze gravi e di invalidità permanenti tra i donatori^{34, 35} (**Livello di evidenza 2-**). 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 HCC³⁶.

Nel caso in cui un paziente cirrotico con HCC che rientri nei “criteri di Milano” non sia eleggibile per inserimento in lista d’attesa per il trapianto di fegato a causa di comorbidità, età avanzata, ecc., occorre valutare approcci terapeutici locoregionali alternativi. La chirurgia resettiva rappresenta un’opzione per l’HCC su cirrosi ben compensata. I risultati migliori in termini di sopravvivenza si osservano in pazienti in buon performance status, senza comorbidità e con tumori singoli, con una sopravvivenza a 5 anni dall’intervento chirurgico in caso di nodulo singolo piccolo (2-3 cm) del 60-70% e una mortalità perioperatoria non superiore al 2-3%³⁷⁻⁴⁰ (**Livello di evidenza 3**). La presenza di ipertensione portale clinicamente manifesta (conta piastrinica < 100.000/ml associata a splenomegalia o varici esofagee) sembra associata ad una prognosi peggiore, ma non preclude la resezione in pazienti adeguatamente selezionati⁴¹ (**Livello di Evidenza 2-**). La chirurgia resettiva, se possibile, dovrebbe essere anatomica (margine libero di 2 cm attorno al tumore) per i minori rischi di recidiva rispetto alla resezione non-anatomica, ovvero più limitata.

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. Due studi randomizzati hanno valutato l’ablazione percutanea con radiofrequenza rispetto alla resezione chirurgica^{42, 43}. Il primo dei due, che ha randomizzato 180 pazienti, con tumori ≤ 5 cm, a ricevere la RFA o la resezione chirurgica, ha fallito nel dimostrare una differenza statisticamente significativa tra i due approcci⁴² (**Livello di Evidenza 1-**) nel tasso di sopravvissuti a 1, 2, 3 e 4 anni. Il secondo in cui 230 pazienti erano randomizzati a ricevere uno dei due tipi di approcci ha evidenziato come la resezione fosse significativamente superiore alla RFA in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da ricaduta⁴³ (**Livello di Evidenza 1-**). In questi casi, la scelta tra chirurgia e RFA dipende da considerazioni tecniche e di topografia, dalla buona visibilità del nodulo all’ecografia e dalla vicinanza del nodulo a strutture potenzialmente a rischio (es.: stomaco, flessura epatica del colon, colecisti, vie biliari). La tecnica dell’alcolizzazione percutanea (PEI) produce risultati inferiori a quelli della RFA^{31, 44} (**Livello di Evidenza 1-**), ma può essere impiegata in un 10-15% dei pazienti con HCC ≤ 3 cm localizzati in sedi difficili per il trattamento con RFA.

Nel caso di HCC multifocali 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 di dimensioni maggiori di 3 cm, la resezione chirurgica sembra da preferire alle tecniche ablative percutanee, tenendo però presente che in questi casi il tasso di recidiva o di nuovi tumori è piuttosto alto. 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 risposta terapeutica incompleta alla termoablazione (noduli superficiali, vicini ai grossi vasi o alla colecisti), la RFA 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 morbilità minori, nonché da un rischio di mortalità praticamente nullo.

Nel caso di HCC unifocali che non rientrino nei “criteri di Milano” per dimensioni (>5 cm), la resezione chirurgica rappresenta l’indicazione principale, se tecnicamente possibile e se il fegato residuo garantisce una funzione epatica sufficiente. In caso di esclusione della resezione chirurgica, la chemioembolizzazione (TACE) rappresenta il trattamento palliativo di scelta.

Nel caso di HCC multifocali che eccedano i “criteri di Milano” per numero di noduli (>3), il trattamento di scelta è rappresentato dalla TACE. La TACE ha dimostrato in studi randomizzati^{45, 46} e in una metanalisi⁴⁷ (Livello di evidenza 1+) di migliorare la sopravvivenza di questi pazienti rispetto alla migliore terapia di supporto, anche se una recente metanalisi Cochrane ne ha messo in dubbio l’efficacia⁴⁸. Il rationale della TACE è che l’infusione intra-arteriosa di una sostanza citotossica seguita dall’embolizzazione dei vasi arteriosi afferenti all’HCC si traduca in un danno ischemico e citotossico. La TACE convenzionale impiega un chemioterapico emulsionato al lipiodol insieme con agenti embolizzanti. I chemioterapici più usati sono la doxorubicina e il cisplatino. Recentemente, è stata messa a punto e proposta una nuova tecnica, la TACE con Drug-Eluting Beads (TACE-DEB), nella quale si impiegano microsferi embolizzanti che hanno la capacità di sequestrare al loro interno il chemioterapico e di rilasciarlo in modo controllato nell’arco di una settimana.

Gli studi randomizzati di confronto tra TACE convenzionale e TACE-DEB non hanno dimostrato una superiorità di quest’ultima in termini di attività antitumorale, mentre il profilo di tossicità sembra essere migliore^{49, 50}. Sebbene la TACE-DEB rappresenti una notevole innovazione tecnologica rispetto alla TACE convenzionale, il suo ruolo reale rispetto a quest’ultima nel trattamento dei pazienti è messo in discussione anche dalla scarsità delle evidenze dal punto di vista metodologico. Ad oggi quindi essa viene utilizzata in alcuni centri al posto della TACE convenzionale più sulla base della percezione individuale di minore tossicità che sulla robustezza delle evidenze. Infine, la TACE-DEB è una metodica notevolmente più costosa della TACE convenzionale.

Va ricordato che la TACE può indurre insufficienza epatica in circa il 2% dei casi, se ben selezionati, e che è controindicata in caso di invasione vascolare. 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	Tumori di dimensioni \geq 10 cm Tumori multinodulari con coinvolgimento bilobare esteso Tumori infiltranti	Procedure poco selettive (lobari o bilobari)

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	<p><i>Nei pazienti cirrotici (max Child B) affetti da epatocarcinoma M0, multinodulare, non resecabile, in assenza di trombosi portale la TACE con “DC Beads” non dovrebbe essere utilizzata</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa “l’efficacia della TACE con “DC Beads””, la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 7).</i></p>	Negativa debole

La TACE può essere ripetuta ad intervalli regolari (di solito ogni 2 mesi fino a risposta completa e comunque per non più di 6 mesi) o “a domanda”, in base alla risposta al precedente trattamento. Quest’ultima modalità sembra essere associata a minori complicanze⁵¹. La TACE va interrotta in caso di risposta completa, in caso di mancata risposta delle lesioni bersaglio dopo 2-3 procedure, in caso di progressione della lesione trattata 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.

In caso di mancata risposta o di progressione dopo TACE o di controindicazione alla TACE, se la funzione epatica è buona è raccomandata la terapia con sorafenib (**Livello di evidenza 1+**). I pazienti con questo tipo di HCC trattati con sorafenib nell’ambito dello studio prospettico randomizzato controllato con placebo (studio SHARP) dimostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza (14,5 vs 10,2 mesi; HR = 0,52; CI = 0,32-0,85)⁵².

Accanto alla TACE convenzionale e alla TACE-DEB recentemente è stata introdotta la radioembolizzazione o SIRT (Selective Internal Radio Therapy) che consiste nell’infusione nell’arteria epatica di lipiodol marcato con ¹³¹I o di microsferine contenenti ⁹⁰Y. Esiste un solo studio randomizzato che ha confrontato la radioembolizzazione con lipiodol marcato con ¹³¹I e la TACE convenzionale e il risultato ha dimostrato che le due metodiche producono risultati sovrapponibili in termini di risposta tumorale e sopravvivenza globale⁵³ (**Livello di evidenza 1+**). Poiché l’effetto embolizzante delle microsferine di ⁹⁰Y è minimo, la radioembolizzazione con ⁹⁰Y, a differenza della TACE, può essere eseguita anche in pazienti con HCC e trombosi della vena porta, e in alcuni casi produce regressione del trombo neoplastico⁵⁴. In quest’ultimo gruppo di pazienti, tuttavia, non vi è nessuna evidenza che la radioembolizzazione sia superiore o equivalente al trattamento con sorafenib. La radioembolizzazione richiede un elevato livello di specializzazione degli operatori e delle strutture e non può essere eseguita in caso di shunting polmonare >20% ed in caso di anomalie vascolari che possano indurre l’irradiazione di organi cavi (stomaco ed intestino) per il rischio di gravi gastriti ed ulcere⁵⁴⁻⁵⁶ (**Livello di evidenza 2+**).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In tutti pazienti con cirrosi epatica e HCC che rientra nei “criteri di Milano” dovrebbe essere considerata l’opzione terapeutica del trapianto di fegato.	Positiva debole
B	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A e HCC che rientra nei “criteri di Milano”, non candidabili al trapianto, dovrebbe essere valutata la resezione chirurgica, particolarmente 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, deve 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 dovrebbe essere preferita alla resezione, in quanto gravata da minori costi diretti, tempi di ricovero, morbilità e mortalità.	Positiva debole
A	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A la TACE deve 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 deve 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 nell’ambito della classe Child-Pugh B sono inclusi 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 fegato⁵⁷ (**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 (extended criteria o protocolli downstaging) ed è quindi raccomandabile considerare l’opzione trapianto anche in questi pazienti^{32, 33} (**Livello di evidenza 3**). Per i pazienti non eleggibili al trapianto, la resezione chirurgica può essere un’opzione se si tratta di un nodulo singolo e la resezione prevista è limitata, in particolare nei pazienti senza ipertensione portale clinicamente evidente. Nei casi per i quali si considera l’opzione chirurgica, è indispensabile una valutazione preliminare più precisa del grado di scompenso epatico, per esempio con la misurazione del tasso di ritenzione del verde indocianina a 15 minuti⁵⁸. Tuttavia, la 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) rappresentano l’indicazione di scelta in assenza di ascite non controllabile con la terapia diuretica⁵⁹ (**Livello di evidenza 2++**).

Nei pazienti con HCC che non rientrano nei “criteri di Milano”, l’opzione terapeutica da considerare è la TACE⁴⁵ (**Livello di evidenza 1+**). Anche in questi casi è necessario valutare il paziente individualmente perché la cirrosi epatica Child-Pugh B è un elemento prognostico sfavorevole e aumenta il rischio di scompenso epatico post-TACE, soprattutto se è presente 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 TACE-DEB sulla base di una minore tossicità riportata in alcuni studi clinici rispetto alla TACE convenzionale.

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 con HCC e cirrosi epatica Child-Pugh B ha indotto l'AIFA a non concedere la rimborsabilità per questo sottogruppo di pazienti. Al momento attuale, alcuni studi osservazionali di fase IV⁶⁰ suggeriscono che un sottogruppo di pazienti con HCC avanzato e cirrosi epatica Child-Pugh B possa tollerare il trattamento con sorafenib (**Livello di evidenza 2++**), mentre continua a mancare una definitiva dimostrazione di efficacia del sorafenib in questa popolazione⁶⁰

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I trattamenti ablativi percutanei rappresentano il trattamento di scelta per i pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B 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 tumori singoli in pazienti senza ipertensione portale nei quali 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 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 Child-Pugh C è dettata principalmente dallo scompenso epatico causato dalla cirrosi.

Di conseguenza l'unico trattamento per questi pazienti è rappresentato dal trapianto di fegato. Quando il trapianto non è possibile, i pazienti con HCC e cirrosi epatica Child-Pugh C devono ricevere la migliore terapia di supporto in quanto qualsiasi trattamento locoregionale induce un ulteriore scompenso epatico, peggiorando la prognosi di questi pazienti. Per questi pazienti non vi è alcuna evidenza di beneficio derivante dall'applicazione di trattamenti sistemici.

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 combinati⁶¹ (**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 adjuvanti

Poiché nei pazienti con HCC resecato chirurgicamente si osserva un tasso di recidive fino al 70% a 5 anni, sono stati sperimentati numerosi trattamenti adjuvanti, 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 adjuvante esiste una chiara evidenza di efficacia.⁶² (**Livello di evidenza 1+**). Alcune meta-analisi hanno invece confermato un beneficio sulla sopravvivenza ottenibile con la terapia antivirale nei pazienti viremici, per il suo effetto favorevole sulla progressione di malattia e la mortalità non correlata all'HCC⁶³ (**Livello di evidenza 1+**).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica una terapia antineoplastica adjuvante non deve essere considerata.	Negativa forte

6.2.6 Follow-up

I dati relativi al follow-up dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica dell'HCC o che abbiano mostrato una risposta completa dopo trattamento ablativo percutaneo sono molto limitati.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 mesi per i primi due anni ed ogni sei mesi successivamente.	Positiva debole

6.3 HCC avanzato

L'HCC avanzato è caratterizzato dalla presenza di trombosi della vena porta e/o metastasi. In questi casi non vi è indicazione a trattamenti locoregionali in quanto si tratta di una malattia sistemica. Alcuni centri chirurgici di alta qualificazione specifica hanno proposto ed 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 dei recenti studi randomizzati condotti con il sorafenib, nessun farmaco si era dimostrato efficace in questi pazienti, per i quali la miglior terapia di supporto rimaneva l'unica opzione terapeutica valida.

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 SHARP⁵² e lo studio Asia-Pacific⁶⁴. 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 in nazioni dell'Asia orientale (Cina, Taiwan e Corea). La casistica asiatica si caratterizza, rispetto alla popolazione dello studio SHARP, 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 una prognosi nel complesso peggiore⁶⁴.

In entrambi gli studi randomizzati, 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 un significativo prolungamento 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, caratterizzati però da un sovrapponibile risultato in termini relativi (Hazard Ratio 0.69 e 0.68, 95% CI 0.55-0.87 e 0.50-0.93, rispettivamente). Al contrario, nei due studi considerati, il trattamento con sorafenib non ha dimostrato, rispetto al placebo, un significativo beneficio in termini di prolungamento del tempo allo scadimento clinico sintomatico.

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.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pz con diagnosi di HCC avanzato, che abbiano fallito o che non siano eleggibili per trattamenti loco-regionali, con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A), devono essere sottoposti a 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 consistono nella tossicità cutanea (HFSR, *hand-foot skin reaction*), nella diarrea, nell'astenia. L'ipertensione può verificarsi, ma risulta essere meno frequente nei pazienti con HCC, rispetto all'incidenza nei pazienti che ricevono sorafenib per il carcinoma renale. L'astenia può essere presente nei pazienti con HCC indipendentemente dal trattamento con sorafenib, essendo potenzialmente legata all'epatopatia di base.

L'insorgenza di effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) durante il trattamento con sorafenib può essere gestita con interruzione temporanea del trattamento e/o con riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata. Questi provvedimenti, insieme con il tempestivo trattamento degli effetti collaterali, possono consentire 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 possono basarsi sul dimezzamento della dose quotidianamente assunta (200 mg 2 volte al giorno invece che 400 mg 2 volte al giorno), e la dose può essere ulteriormente ridotta di un livello (200 mg 2 volte al giorno a giorni alterni):

Dose piena	400 mg bis in die
Prima riduzione	200 mg bis in die
Seconda riduzione	200 mg bis in 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	
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

6.3.2 Child-Pugh B

Come ricordato sopra, i due studi randomizzati che hanno dimostrato l'efficacia di sorafenib prevedevano l'inclusione dei soli pazienti con funzionalità epatica conservata (classe A secondo la classificazione di Child-Pugh). L'evidenza relativa all'efficacia del farmaco nei pazienti in classe Child-Pugh B è limitata ai risultati osservati nella minoranza di pazienti inseriti nel precedente studio di fase II⁶⁵ (**Livello di evidenza 2++**), all'esiguo numero di pazienti inseriti in violazione al protocollo nello studio SHARP⁵² e in una serie di casistiche non controllate, successivamente pubblicate^{60, 66, 67} (**Livello di evidenza 2-**).

Nel complesso, tale evidenza conferma la prognosi più scadente per i pazienti in classe Child-Pugh B, in quanto condizionata dal più rapido peggioramento della funzionalità epatica, che determina una durata del trattamento con sorafenib inferiore rispetto alla durata media nei pazienti in classe Child-Pugh A. L'assenza di un braccio di confronto, naturalmente, impedisce di attribuire il verificarsi di eventi avversi (legati in massima parte al deterioramento della funzionalità epatica) al trattamento con sorafenib o alla storia naturale dell'epatopatia in sé.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pz con diagnosi di HCC avanzato, che abbiano fallito o che non siano eleggibili per trattamenti loco-regionali, con una funzionalità epatica compromessa (Child-Pugh B), il trattamento con sorafenib non dovrebbe essere utilizzato.	Negativa debole

6.3.3 Child-Pugh C

Allo stato attuale non ci sono evidenze che supportino l'impiego di Sorafenib nei pazienti con HCC avanzato e funzionalità epatica gravemente compromessa (Child-Pugh C). Pertanto si ritiene che questo trattamento non debba essere usato in questi pazienti.

6.3.4. Altri trattamenti sistemici.

Numerosi studi condotti *in vitro* e nell'animale avevano suggerito che i trattamenti ormonali (sia antiestrogenici che antiandrogenici) potessero avere un ruolo nel trattamento dell'HCC. Tuttavia, nonostante alcuni studi di piccole dimensioni avessero confortato quest'ipotesi, studi randomizzati successivamente condotti non hanno confermato l'efficacia di questi trattamenti. In particolare, nello studio CLIP-1 condotto dal Cancer of the Liver Italia Program Group, l'efficacia del tamoxifen (40 mg/die) è stata valutata in 477 pazienti mediante confronto con la sola terapia di supporto; lo studio non ha evidenziato alcuna differenza di sopravvivenza tra i due gruppi di pazienti⁶⁸ (Livello di evidenza 1+). Tale risultato negativo è stato poi confermato da un altro studio randomizzato francese⁶⁹ (**Livello di evidenza 1+**), e dalle metanalisi basate sulla revisione sistematica di tutti gli studi condotti⁴⁷ (**Livello di evidenza 1++**). Similmente, in uno studio dell'EORTC, randomizzato, con disegno fattoriale, cui hanno preso parte 244 pazienti, nessun effetto sulla sopravvivenza è stato identificato a seguito del trattamento con antiandrogeni (nilutamide) o analoghi dell'LHRH (goserelin) o entrambi⁷⁰ (**Livello di evidenza 1+**).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pz affetti da HCC il trattamento con tamoxifene o anti androgeni non deve essere effettuato.	Negativa forte

L'impiego di farmaci chemioterapici nei pazienti con HCC, in elevata percentuale caratterizzati da compromissione più o meno marcata della funzionalità epatica, risulta potenzialmente associato ad elevato rischio di tossicità. In aggiunta, l'HCC può essere elencato tra i tumori intrinsecamente caratterizzati da minore chemio-sensibilità. Numerosi farmaci chemioterapici, come agenti singoli o in combinazione, sono stati sperimentati negli scorsi decenni nei pazienti con HCC, producendo percentuali più o meno deludenti di risposte obiettive, senza mai produrre una solida dimostrazione di efficacia. Tra i vari farmaci citotossici sperimentati e variamente impiegati nella pratica clinica, si segnala la doxorubicina, impiegata come agente singolo.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio randomizzato condotto in Asia (in particolare, Cina, Taiwan, Corea e Thailandia) che 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 doxorubicina⁷¹. Nel dettaglio, lo studio prevedeva la randomizzazione di pazienti con HCC avanzato e/o non resecabile, assegnando 184 pazienti a ricevere FOLFOX4, nella classica schedula ogni 2 settimane, e 187 pazienti a ricevere doxorubicina, alla dose di 50 mg/m² ogni 3 settimane. Va notato che la popolazione dello studio ha caratteristiche diverse dai pazienti occidentali con HCC: oltre il 90% dei pazienti randomizzati aveva un HCC correlato all'infezione da virus dell'epatite B mentre poco più della metà dei pazienti erano cirrotici e di questi ultimi l'89% aveva una buona funzione epatica (Child-Pugh A). Questi risultati non possono essere estrapolati nei pazienti occidentali i quali sono in grande maggioranza affetti da cirrosi epatica e con una funzione epatica generalmente peggiore di quella dei pazienti dello studio.

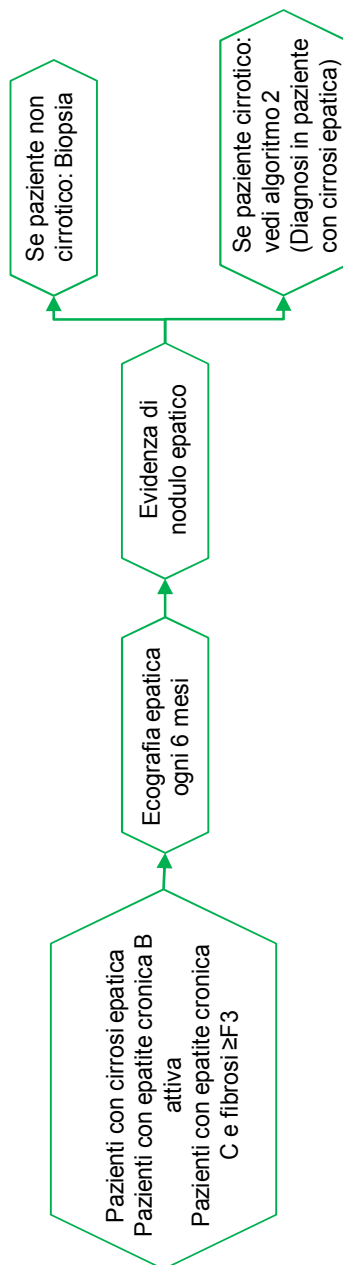
Oltre a sottolineare la diversità - in termini di caratteristiche di malattia e di prognosi - dei pazienti asiatici rispetto ai pazienti occidentali, va ricordato soprattutto che lo studio in questione ha adottato un braccio di controllo (doxorubicina) che, attualmente, non è lo standard e non può essere considerato un adeguato controllo per tali pazienti. Pertanto, allo stato attuale, in generale il trattamento con la chemioterapia dei pazienti cirrotici affetti da HCC avanzato non è supportato da evidenza scientifica solida, anche se lo schema FOLFOX4 può essere considerato come trattamento palliativo per pazienti non cirrotici con HCC⁷¹ (**Livello di evidenza 1-**).

6.4 Trattamento dell'HCC nel paziente non cirrotico

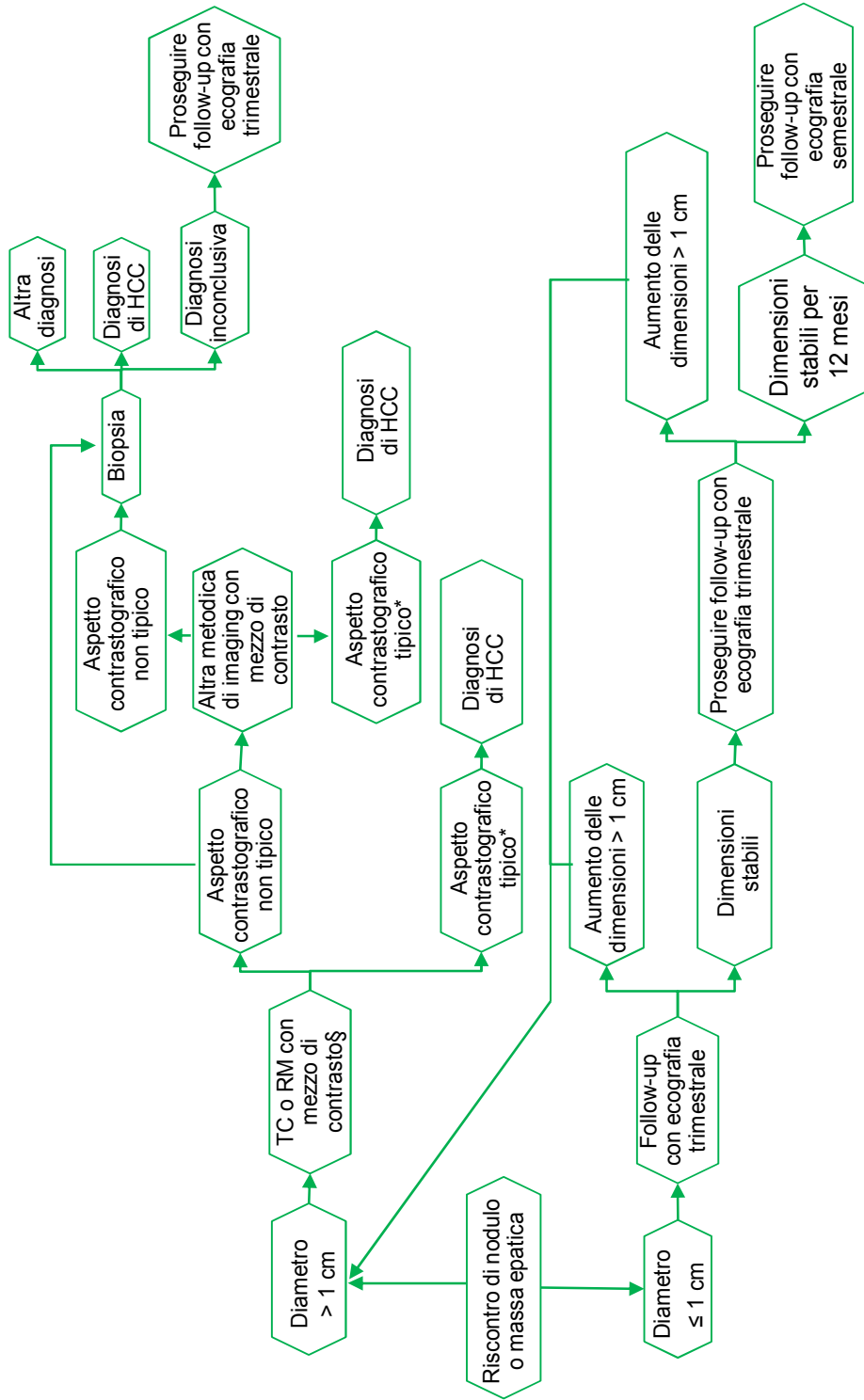
Il paziente non cirrotico con HCC ha una tolleranza migliore ai trattamenti locoregionali del paziente cirrotico. La resezione chirurgica rappresenta, ovunque possibile, il trattamento migliore dell'HCC insorto su fegato non cirrotico e permette la rimozione di tumori anche di grandi dimensioni, in quanto questi pazienti tollerano estesissime resezioni di parenchima. Una recente analisi del registro europeo dei trapianti di fegato indica che il trapianto può essere proponibile anche per l'HCC comparso su fegato non cirrotico e non resecabile, a condizione che non siano presenti invasioni vascolari e 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 analogia a quanto stabilito nel paziente cirrotico, il sorafenib è indicato nei casi avanzati^{52, 64} (**Livello di evidenza 1+**). In caso di mancata risposta o progressione dopo sorafenib, nei pazienti non cirrotici con HCC la chemioterapia può svolgere un ruolo palliativo⁷¹ (**Livello di evidenza 1-**).

7. Algoritmi

Algoritmo 1: Sorveglianza del paziente a rischio di HCC

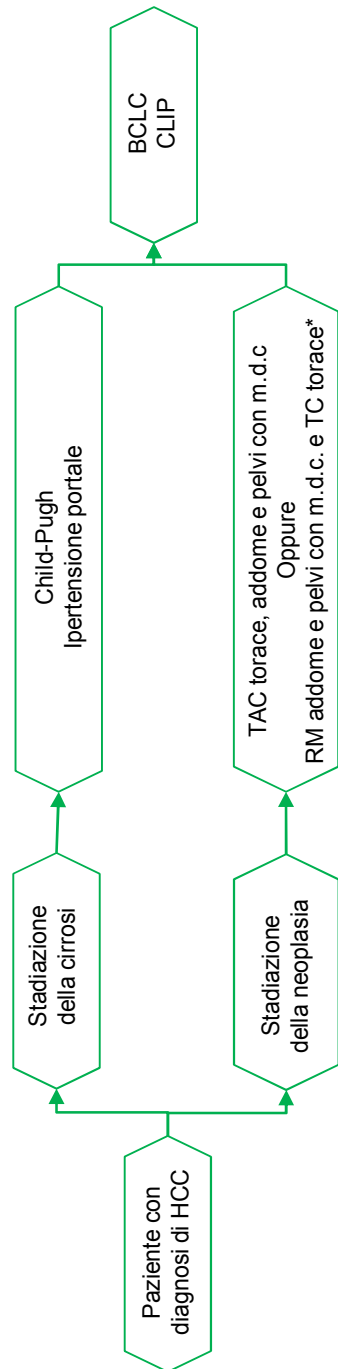


Algoritmo 2: Diagnosi in paziente con cirrosi epatica



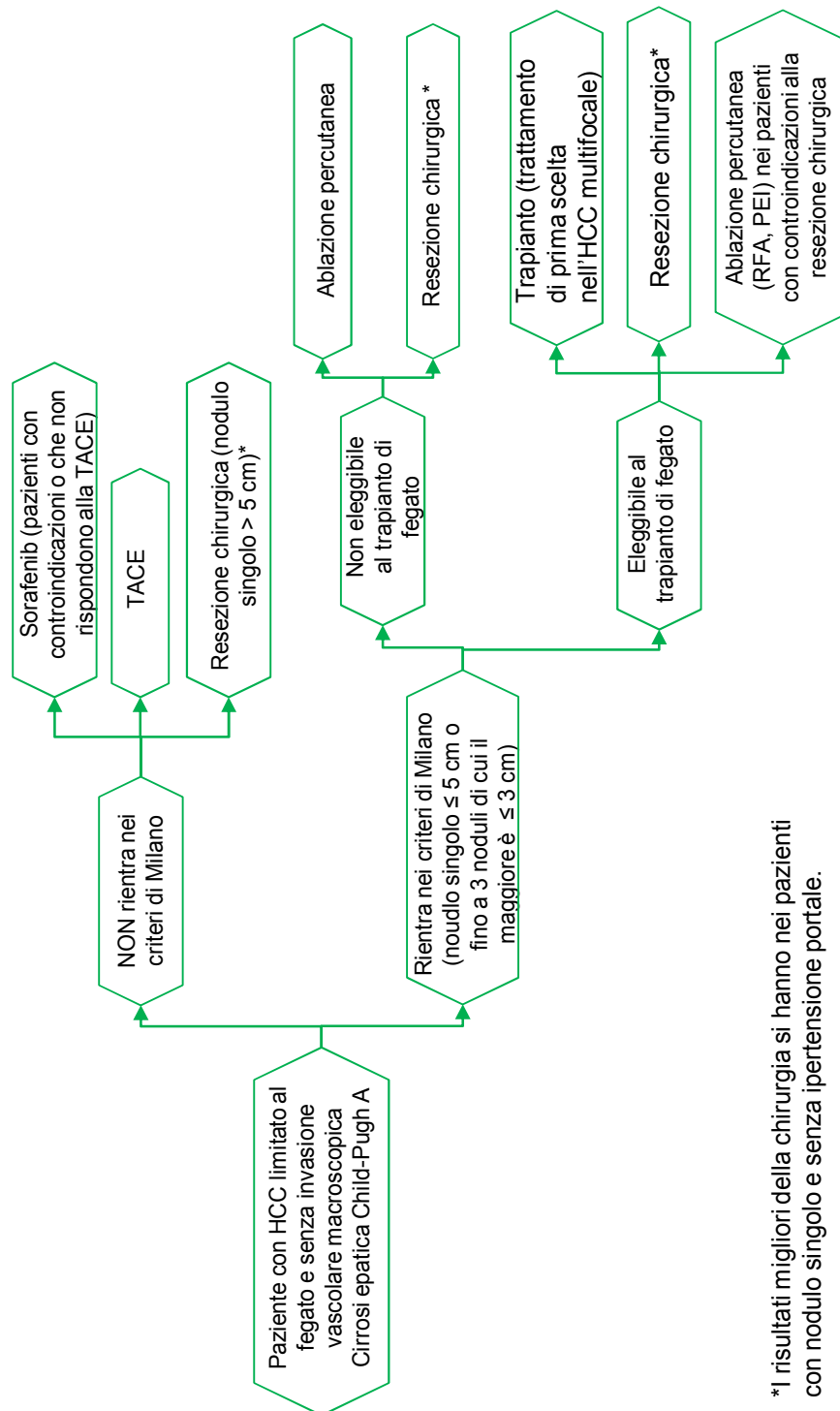
*Wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva
 †Il ruolo dell'ecografia con mezzo di contrasto è controverso e il risultato dipende dall'esperienza dell'operatore

Algoritmo 3: Stadiazione e Prognosi del paziente cirrotico con HCC



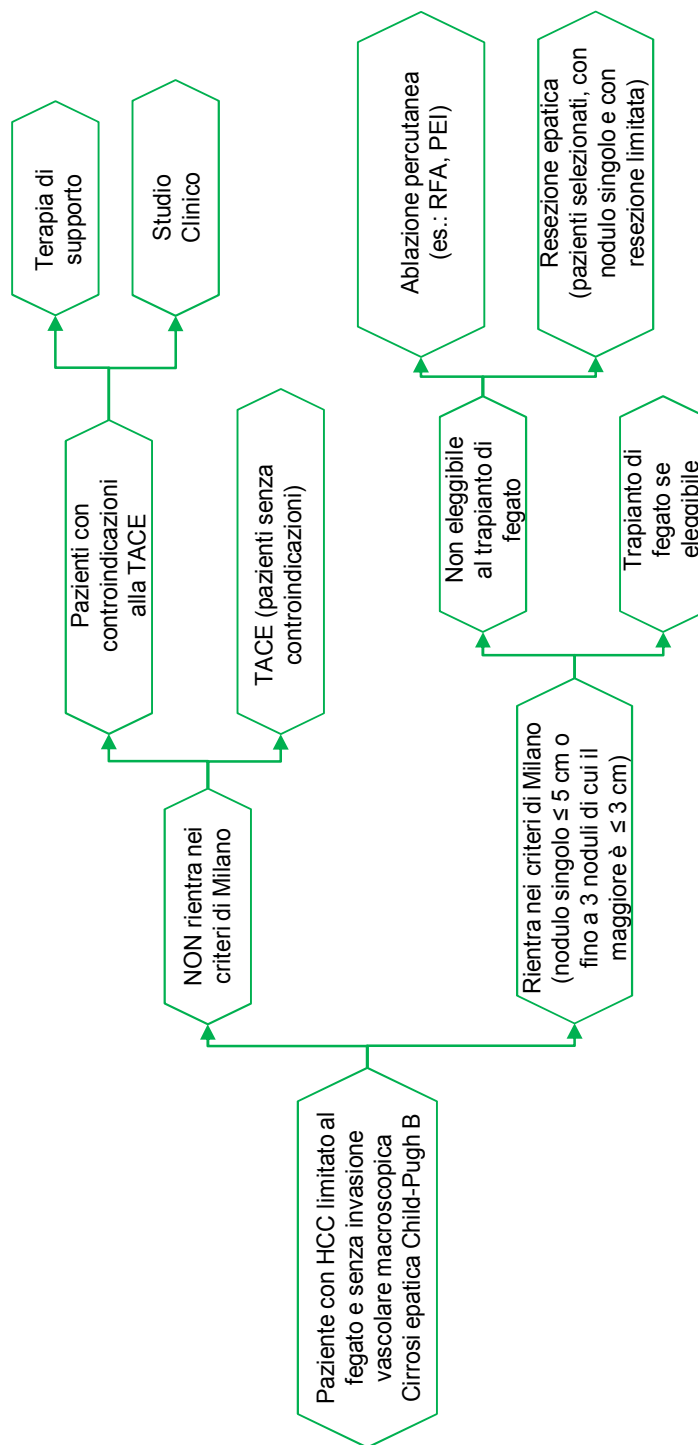
* La TC torace può essere sostituita dalla radiografia nel caso di HCC in stadio precoce, per l'estrema rarità delle metastasi.

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

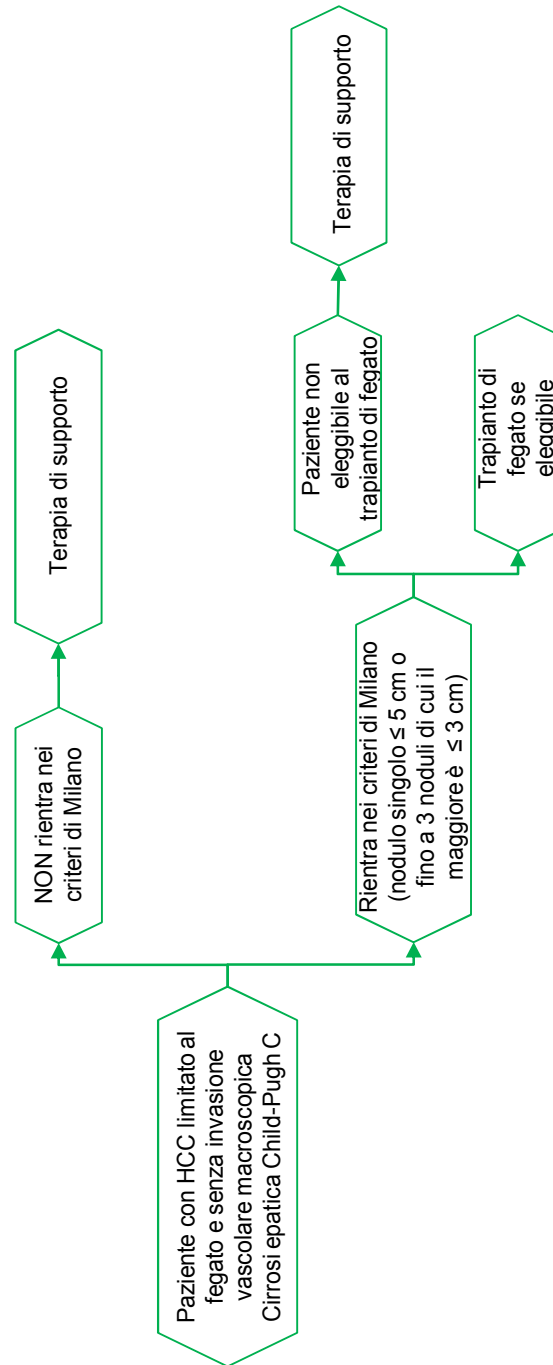


*I risultati migliori della chirurgia si hanno nei pazienti con nodulo singolo e senza ipertensione portale.

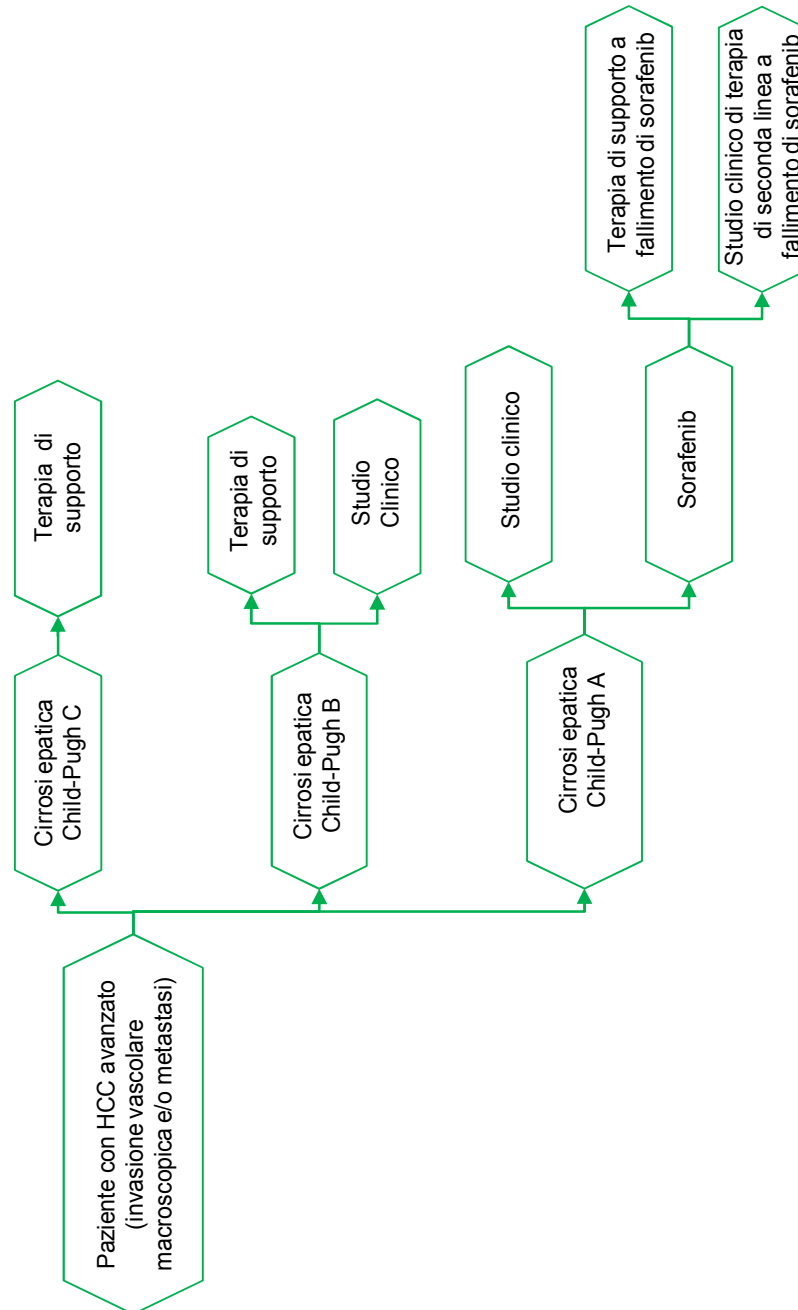
Algoritmo 5: Trattamento del paziente con HCC limitato al fegato e cirrosi Child-Pugh B



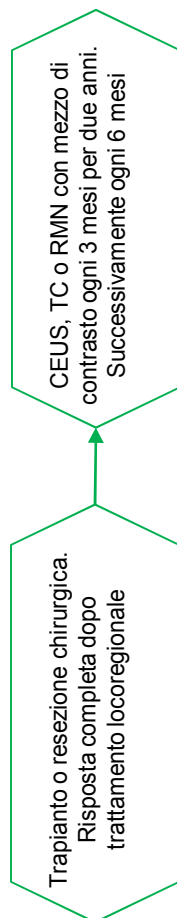
Algoritmo 6: Trattamento del paziente con HCC limitato al fegato e cirrosi Child-Pugh C



Algoritmo 7: Trattamento del paziente con HCC avanzato



Algoritmo 8: Follow-up dopo trattamento



8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti con cirrosi epatica (max Child-Pugh B) affetti da HCC M0 multi-nodulare non resecabile, in assenza di trombosi portale è raccomandabile TACE associata a DC beads vs TACE?						
RACCOMANDAZIONE:						
Nei pazienti cirrotici (max Child B) affetti da epatocarcinoma M0, multinodulare, non resecabile, in assenza di trombosi portale la TACE con “DC Beads” <u>non dovrebbe essere utilizzata.</u>						
Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
I dati riguardo gli outcome selezionati non hanno evidenziato nessun vantaggio della TACE con DC Beads rispetto alla TACE convenzionale. Gli outcomes di efficacia selezionati soffrono della grande variabilità legata al basso numero di pazienti arruolati negli studi clinici. Tuttavia le stime puntuali delle misure di efficacia sono a sfavore della TACE con “DC Beads”. 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.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	2	4		1	5	
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.

In appendice online: quesito clinico all’origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

9 Bibliografia

1. 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.
2. 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
3. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:417-22, 2004
4. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al: Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 53:291-7, 2010
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al: Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S108-12, 2004
10. Roskams T, Kojiro M: Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 30:17-25, 2010
11. 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
12. 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
13. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 15:245-59, 2011
14. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular N: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49:658-64, 2009
15. 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
16. 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
17. Guy J, Kelley RK, Roberts J, et al: Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:354-62, 2012
18. Durand F, Valla D: Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 42:S110-S107, 2005
19. Ripoli C, Genescà J, Araujo IK, et al: Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology* 2013
20. Influence of high risk esophageal varices on outcomes in hepatocellular carcinoma patients: benefits of prophylactic endoscopic therapies. *Hepatogastroenterology* 59:2557-63, 2012
21. 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
22. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:280-8, 2010
23. 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
24. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 19:329-38, 1999
25. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, et al: Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Onc* 24(S2):ii15-ii23, 2013
26. 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
27. 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

28. 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
29. 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
30. 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* 10:35-43, 2009
31. 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
32. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al: Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48:819-27, 2008
33. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 8:2547-57, 2008
34. 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
35. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al: Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 135:468-76, 2008
36. Brown RS, Jr.: Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 134:1802-13, 2008
37. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48 Suppl 1:S20-37, 2008
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-71, 2002
47. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429-42, 2003
48. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C: Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004787, 2011
49. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al: Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41-52, 2010
50. 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
51. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 332:1256-61, 1995
52. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
53. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al: Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26:1156-61, 1997
54. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al: Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47:71-81, 2008
55. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al: Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 138:52-64, 2010

56. 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
57. 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
58. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al: Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 9:298-304, 1993
59. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report for the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 49:589-94, 2008
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. Worns MA, Weinmann A, Pflingst 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
68. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 352:17-20, 1998
69. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al: Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23:4338-46, 2005
70. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, et al: Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 16:411-7, 1998
71. 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*, 2013



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



LINEE GUIDA EPATOCARCINOMA



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 risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/33 (63.6%)	19/34 (55.9%)	RR 1.14 (0.77 to 1.69)	8 more per 100 (from 13 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
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	IMPORTANT
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	IMPORTANT
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	IMPORTANT
Severe toxicity (Sacco 2011) - not reported												
												IMPORTANT

¹ Small Sample size

² 5 pts in 36 months arm and 11 in 12 months died for causes other than GIST. Toxicity is not mentioned as cause of death

³ similar results for AST

⁴ ALT increase was significantly (P < .007) greater after conventional chemoembolization compared with DEB chemoembolization