

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma

Edizione 2021



PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'epatocarcinoma si basa sulle principali e più aggiornate linee guida nazionali e internazionali (5-8) e nasce dalla necessità di garantire ad ogni paziente della nostra Regione affetto da tale patologia un percorso diagnostico terapeutico ottimale tenendo conto delle peculiarità di questa patologia e di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale. Il presente PDTA è stato condiviso con i rappresentanti dei CORP/CORPUS e con i delegati regionali delle Società Scientifiche AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri), AISF (Associazione Italiana Studio Fegato), AICEP (Associazione Italiana di Chirurgia Epatobiliare e Pancreatica), SIGE (Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica).

In particolare attraverso il PDTA ci si prefigge di raggiungere i seguenti obiettivi:

- a) Fornire un percorso di riferimento unico per il paziente con epatocarcinoma.
- b) Ottimizzare i tempi di diagnosi e di trattamento.
- c) Semplificare le procedure e ridurre i disagi per il paziente.
- d) Fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate.
- e) Implementare sistemi informatici comuni di raccolta dei dati, fruibili dai professionisti ospedalieri che operano lungo il percorso.
- f) Integrare le diverse competenze specialistiche che concorrono alla gestione del paziente con epatocarcinoma (che spesso per storia naturale è in carico allo specialista epatologo) assicurando la multidisciplinarietà e la disponibilità al dialogo tra operatori ospedalieri ed il medico di medicina generale.
- g) Garantire la migliore assistenza al paziente ed alla famiglia in tutte le fasi della malattia.
- h) Ridurre la mobilità passiva ed incentivare la mobilità attiva.

Per una corretta applicazione del PDTA è necessaria la partecipazione in piena collaborazione di tutte le professionalità coinvolte in tale percorso e, con la redazione dello stesso PDTA, s'intende fornire un riferimento operativo a tutte le figure professionali che si occupano del paziente affetto da epatocarcinoma. In particolare s'intende organizzare la presa in carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

In Tabella 1 sono riportate le figure professionali e le Unità Operative deputate all'Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del GOM Epatocarcinoma.

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Epatologi	Vedi nota ¹
	Chirurgo epatico	UOC Chirurgia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Epatologi	Vedi nota ¹
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Chirurgo dei Trapianti	Vedi nota ²
	Gastroenterologi	UOC Gastroenterologia
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

¹ Poiché non esiste una specializzazione in epatologia, il clinico specialista delle malattie del fegato può, in Istituzioni diverse, essere uno specialista in Gastroenterologia, Medicina Interna o Malattie Infettive. Pertanto, all'atto della costituzione del GOM Epatocarcinoma si provvederà ad individuare l'Unità Operativa (o le Unità Operative) di riferimento per le patologie del fegato nella specifica Istituzione sede del GOM.

² Poiché in Campania esiste un'unica Unità Operativa che effettua trapianti di fegato (presso l'A.O. Cardarelli di Napoli) occorrerà prevedere anche modalità di partecipazione al GOM del chirurgo dei trapianti alternative alla presenza fisica (es. TLC) e/o una procedura per invio di richiesta circostanziata con tempo di risposta prestabilito.

EPATOCARCINOMA

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio¹

L'epatocarcinoma mostra un rapporto di incidenza maschi/femmine di 2/1, con età mediana alla diagnosi superiore ai 65 anni. Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, in primis collegati alla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) che disegna con notevole precisione anche le differenze territoriali di incidenza in ambito nazionale, con un gradiente Sud-Nord atipico rispetto alla maggior parte delle neoplasie, caratterizzate invece da un gradiente Nord/Sud. Anche l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è correlata all'insorgenza della neoplasia. In ambito nazionale il ruolo delle infezioni virali è prevedibilmente destinato a calare nei prossimi decenni, in conseguenza sia delle campagne di vaccinazione contro l'epatite B nei nati dal 1978 in poi, che per i trattamenti antivirali attivati sull'intero territorio nazionale contro l'HCV. Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Negli ultimi anni è in progressivo aumento la percentuale di pazienti con epatocarcinoma senza infezione da virus epatotropi, che è passata dal 22% nel periodo 2000/2004 al 31% nel periodo 2010/2014. L'identificazione dell'infezione cronica da epatite C e B quale uno dei principali fattori di rischio per epatocarcinoma, fa della regione Campania, dove è nota una elevata prevalenza da infezione cronica da epatite C e B, un'area ad elevata incidenza di carcinoma epatocellulare. La distribuzione dei tassi di incidenza all'interno della regione Campania, in evidente correlazione con i fattori di rischio da virus sopra indicati, evidenzia tassi più alti nelle aree geografiche afferenti alle AA.SS.LL. Napoli 2 nord e Napoli 3 sud (aree a maggiore prevalenza di infezioni da virus C e B) rispetto alle altre aree regionali. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati, specie in Asia orientale e nell'Africa sub sahariana, dalle aflatoossine assunte con l'alimentazione, specialmente in caso di co-infezione da HBV, dall'emocromatosi, dal deficit di α -1-antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steato-epatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale.

Incidenza

L'epatocarcinoma, nei maschi, insieme al tumore polmonare ed a quello vescicale, è uno dei tre tumori che presentano tassi di incidenza in Campania più alti rispetto all'Italia. La stima al 2020 dei nuovi casi di epatocarcinoma in Europa² è di un ASR di 18.2 per 100.000 nei maschi e 6.8 per 100.000

¹ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

² JRC-ENCRC: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

nelle donne con un numero di casi atteso di 87.630 (58.079 uomini e 29.551 donne). In Italia² gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 24.9 per 100.000 nei maschi e 9.4 per 100.000 donne con una stima dei casi attesi nel 2020 di 11.739 (7.863 uomini e 3.876 donne). La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di incidenza di 33.3 per 100.000 negli uomini e 14.5 per 100.000 nelle donne, con un numero di nuovi casi attesi di 1.140 (746 uomini e 394 donne). In Italia l'andamento temporale dei tassi di incidenza⁴, nel periodo 2003/2014, è in decremento sia negli uomini che nelle donne, con una variazione annua rispettivamente di -1,1% e -1,7%; anche in Campania, nello stesso periodo di osservazione, si osserva un decremento annuo statisticamente significativo, sia nei maschi che nelle donne, rispettivamente - 2,16% e - 1,50%

Mortalità

La stima al 2020 dei decessi per epatocarcinoma in Europa² è di un ASR di mortalità di 16.5 per 100.000 nei maschi e 6.2 per 100.000 nelle donne con un numero di decessi stimati di 78.415 (51.344 uomini e 27.071 donne). In Italia² gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 21.5 per 100.000 nei maschi e di 7.1 per 100.000 donne con una stima dei decessi nel 2020 di 9.798 (6.724 uomini e 3.074 donne). La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di mortalità di 26.8 per 100.000 negli uomini e 11.2 per 100.000 nelle donne, con un numero stimato di 1.118 decessi (734 uomini e 384 donne).

L'andamento temporale dei tassi di mortalità in Italia⁴, nel periodo 2003/2014, mostra un decremento significativo sia nei maschi che nelle donne con diminuzioni annue rispettivamente di -0,6% e -1,5%; in Campania, nonostante i trend siano in diminuzione in entrambi i generi, i valori non sono statisticamente significativi: -0,54% annuo nei maschi e -0,2% nelle donne.

Sopravvivenza

La sopravvivenza in Italia per epatocarcinoma⁵ a 5 anni dalla diagnosi è pari al 20%, omogenea tra maschi e donne; in Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari al 18,5% in entrambi i generi.

<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

³ Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

⁵ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono stati trattati chirurgicamente per epatocarcinoma (esclusi gli interventi chirurgici finalizzati a trapianto epatico) 348 pazienti residenti in Campania; di tali pazienti 208 (59.8% della casistica) sono stati trattati in 18 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 140 (40.2 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 30 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha fin qui strutturato, e decretato⁶, un PDTA Regionale specifico per la gestione dell'epatocarcinoma e del colangiocarcinoma sul territorio regionale; è di imminente definizione la mappa regionale delle strutture regionali da abilitare ad entrare in Rete per la chirurgia di entrambi i tumori.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Sorveglianza del soggetto a rischio di Epatocarcinoma
- Percorso diagnostico per pazienti con sospetto di Epatocarcinoma
- Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con Epatocarcinoma accertato
- Follow-up per pazienti con pregresso Epatocarcinoma

SORVEGLIANZA DEL SOGGETTO A RISCHIO DI EPATOCARCINOMA

I pazienti a rischio di epatocarcinoma che devono essere sottoposti a sorveglianza sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2. Pazienti a rischio di epatocarcinoma da sottoporre a sorveglianza

Categorie di Pazienti a Rischio di Epatocarcinoma da Sottoporre a Sorveglianza
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh A e B o con fibrosi avanzata (a ponte)
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
Pazienti con epatite cronica HBV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
Pazienti con epatite cronica HCV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale

Nei paesi occidentali si assiste ad un incremento dell'incidenza di Epatocarcinoma in pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa. Tuttavia, in questa specifica categoria, l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

La sorveglianza va effettuata con una ecografia epatica semestrale.

⁶ DCA 89 del 5/11/2018 – Rete Oncologica Regionale: ulteriori adempimenti

Ogni nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la “politica di richiamo” (vedi in seguito). L’ecografia dovrebbe essere eseguita da personale dedicato e i referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

Politica di Richiamo in caso di Nodulo Sospetto

In caso di riscontro di un nodulo di diametro ≥ 10 mm, il paziente va sottoposto a TC o a RM con mezzo di contrasto. Il comportamento contrastografico tipico (wash-in globale arterioso e wash-out venoso/tardivo) consente di porre la diagnosi di Epatocarcinoma ed il paziente sarà inviato al Case Manager designato dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) responsabile della presa in carico, presso un Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione del caso (Figura 1).

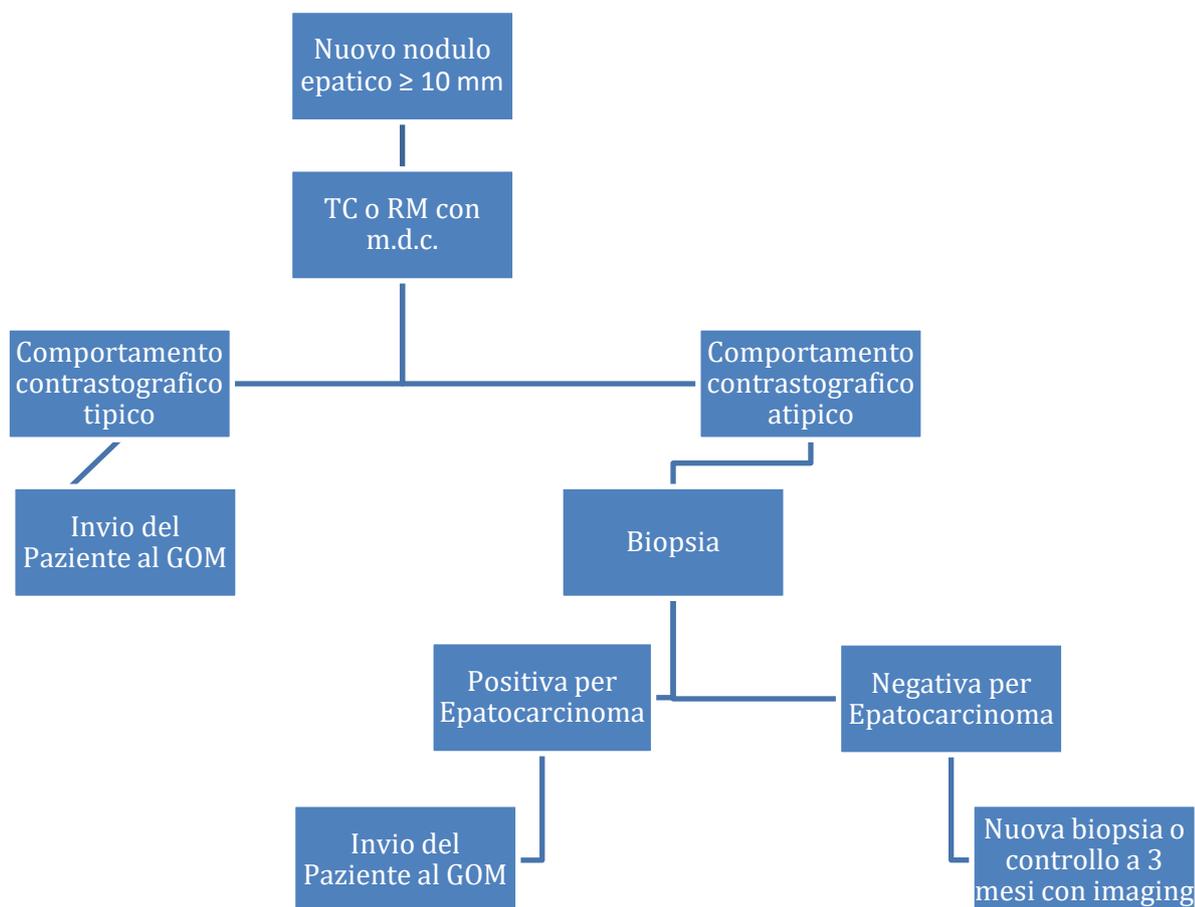
Qualora le tecniche di imaging – utilizzando la strategia sequenziale - non siano conclusive, il paziente deve essere sottoposto a biopsia epatica. Se l’esame istologico conferma la diagnosi di Epatocarcinoma il paziente verrà inviato al GOM di riferimento. In caso di negatività dell’esame istologico, la biopsia può essere ripetuta oppure va programmato un controllo a tre mesi con la metodica di imaging che ha evidenziato il nodulo (Figura 1).

L’ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può essere utilizzata per la diagnosi di Epatocarcinoma per noduli > 10 mm, ma deve comunque essere associata ad una metodica di imaging maggiore (TC o RM con mezzo di contrasto) per la stadiazione della neoplasia.

Nel caso di riscontro ecografico di un nodulo < 10 mm si consiglia l’intensificazione della sorveglianza, ad intervalli trimestrali, e l’esecuzione di imaging diagnostico con mezzo di contrasto solo in caso di aumento dimensionale con raggiungimento o superamento di 10 mm.

Le lesioni di < 10 mm che rimangono stabili ai controlli ecografici trimestrali dopo 12 mesi dovrebbero ritornare alla normale sorveglianza semestrale.

Fig.1 Percorso della sorveglianza dei pazienti a rischio di EPATOCARCINOMA appartenenti alle categorie a rischio indicate nella Tabella 2. I pazienti che non rientrano in queste categorie devono essere sottoposti a biopsia.



PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTO EPATOCARCINOMA

Donne ed uomini di almeno 18 anni, con noduli epatici sospetti per Epatocarcinoma evidenziati al di fuori di un programma di sorveglianza potranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento al GOM Epatocarcinoma. Il percorso diagnostico è quello riportato in Figura 1 nel caso di soggetti che rientrano nelle categorie a rischio elencate nella Tabella 2. In coloro che non rientrano nelle suddette categorie, la diagnosi di epatocarcinoma non può essere radiologica ma solo istologica attraverso la biopsia epatica.

La biopsia epatica dovrebbe essere eseguita con un ago di calibro 18 o 19G di tipo Menghini modificati o in casi particolari con aghi trancianti automatici. L'impiego di aghi di calibro inferiore (20-21G), pur associato a un minor rischio di complicanze, ha una resa diagnostica inferiore. Nei casi più dubbi alle tecniche di immagine, oltre al campionamento del nodulo si raccomanda anche una biopsia del parenchima epatico esterno al nodulo.

PERCORSO STADIATIVO/PROGNOSTICO DEI PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA ACCERTATO

I pazienti con diagnosi di epatocarcinoma dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un CORP o CORPUS per la stadiazione e la terapia da parte del GOM specifico per l'epatocarcinoma. Compito del GOM sarà quello di definire il percorso stadiativo e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente affetto da epatocarcinoma per i propri ambiti di competenza specialistica. In particolare il GOM consentirà la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Un'accurata stadiazione del tumore.
- L'accesso al trattamento più appropriato per lo stadio dell'epatocarcinoma.

La presa in carico del paziente da parte del *core-team* del GOM (oncologo medico, epatologo, chirurgo) avverrà entro 7 giorni dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager. Quest'ultimo si occuperà anche della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (Figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio della neoplasia. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della presa in carico del paziente. Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana. Nel caso di diagnosi accertata di epatocarcinoma il paziente sarà sottoposto ad anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio dell'AFP e alla TAC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. Nel caso non sia stata eseguita nell'anno precedente occorrerà effettuare anche una esofagogastroduodenoscopia per la valutazione del rischio emorragico associato all'ipertensione portale (varici esofagee, gastropatia ipertensiva, ecc.). Si raccomanda che il paziente candidato a un trattamento potenzialmente curativo (chirurgia resettiva, trapianto o terapia ablativa percutanea) sia sottoposto a una RMN epatica con m.d.c. epatospecifico per una precisa stadiazione epatica della neoplasia.

La ¹⁸F-FDG PET **NON** deve essere utilizzata nei pazienti con epatocarcinoma.

Le procedure staditive dovranno essere completate entro 2 settimane dalla diagnosi di certezza radiologica o istologica e, qualora una diagnosi di certezza non fosse disponibile al momento della prima visita, entro 4 settimane dalla presa in carico del paziente.

Prima di qualsiasi trattamento si deve procedere alla valutazione prognostica del paziente. Il sistema di stadiazione TNM utilizzato per la maggior parte dei tumori solidi nel caso dell'epatocarcinoma non consente una efficace valutazione prognostica in quanto non tiene conto della ridotta funzione epatica presente nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, nel caso di epatocarcinoma insorto su cirrosi epatica bisogna utilizzare un sistema prognostico che tiene conto sia dell'estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica, che può essere valutata con la classificazione di Child-Pugh (Tabella 3) e MELD (<http://www.livercancer.eu/calculators.html>) e che deve essere strettamente monitorata dall'epatologo.

I sistemi prognostici CLIP (Tabella 4) e BCLC (Figura 3) sono i più utilizzati. Il sistema BCLC fornisce anche una indicazione terapeutica per ciascuno stadio. Tuttavia, si tratta di indicazioni spesso controverse e non vincolanti.

Il GOM dovrà valutare l'opportunità di un counseling psicologico e la necessità di un supporto nutrizionale.

La Tabella 5 indica quali esami di stadiazione dell'epatocarcinoma sono appropriati.

Tabella 3. Classificazione di Child-Pugh

Parametro	1 Punto	2 Punti	3 Punti
Bilirubina Totale (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina sierica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Grado I-II (trattabile)	Grado III-IV (refrattaria)

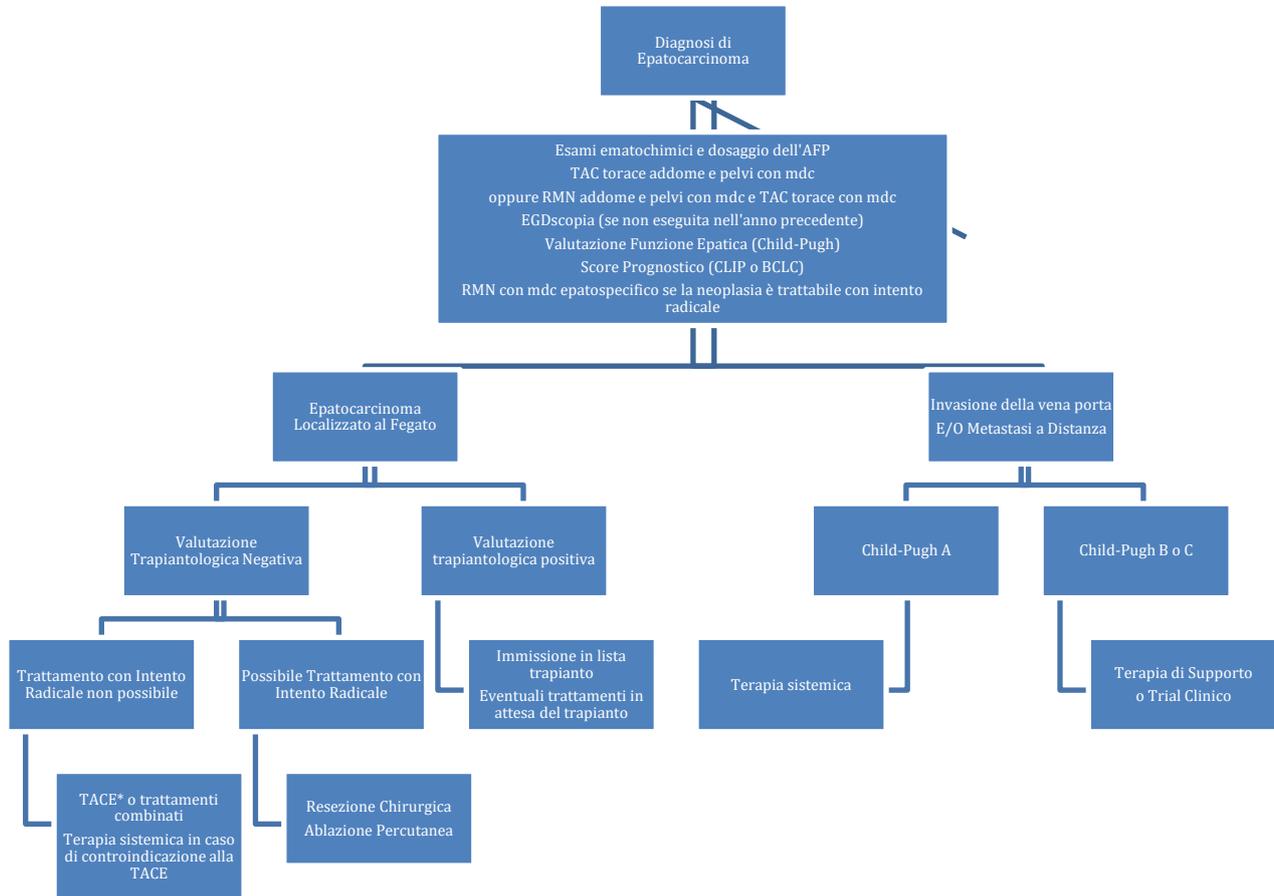
Punteggio complessivo	Classe
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tabella 4. CLIP score

Parametro	0 Punti	1 Punto	2 Punti
Classe di Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare ed estensione $\leq 50\%$	Multinodulare ed estensione $\leq 50\%$	Massiva O estensione $> 50\%$
AFP (ng/dl)	< 400	≥ 400	
Trombosi della vena porta	Assente	Presente	

Punteggio complessivo	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	42,5
1	32,0
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5-6	1

Figura 2. Percorso stadiativo/prognostico e terapeutico per pazienti con epatocarcinoma.



***TACE: Chemoembolizzazione**

Figura 3. BCLC

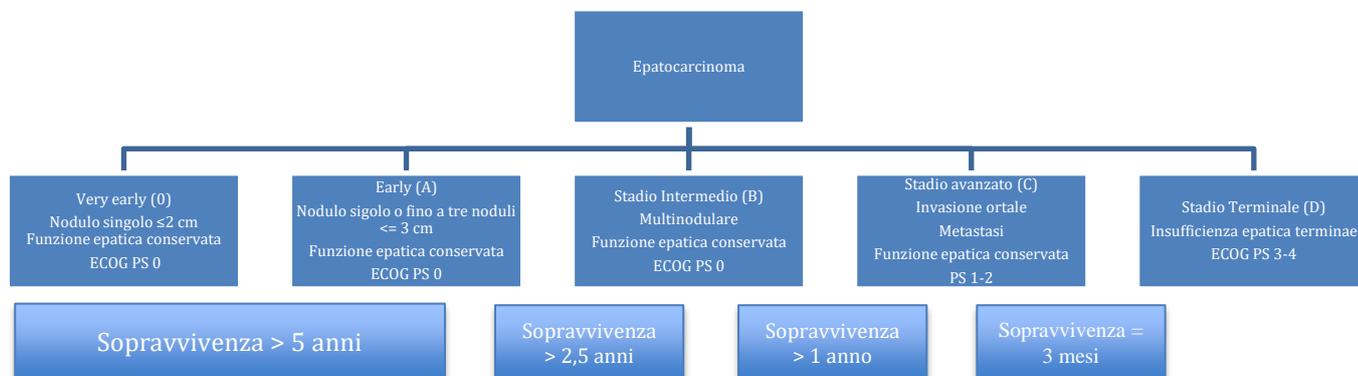


Tabella 5. Esami di stadiazione per l'epatocarcinoma

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC torace, addome e pelvi con e senza mdc	Appropriata
TAC cranio o RM encefalo con m.d.c.	Appropriata in casi selezionati
RM del fegato con mdc epatospecifico	Appropriata in casi selezionati
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
¹⁸ F-FDG PET total-body	Non appropriata

PERCORSO TERAPEUTICO

In base alla stadiazione e alla prognosi, verrà definito dal GOM il piano di trattamento per il singolo paziente.

La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con epatocarcinoma su fegato non cirrotico. Qualora la resezione epatica non sia possibile si seguiranno le indicazioni per il trattamento dell'epatocarcinoma su fegato cirrotico.

Trapianto di Fegato

Il trapianto di fegato è il trattamento ideale per i pazienti con epatocarcinoma su cirrosi in quanto esso cura sia il tumore sia la cirrosi. Tuttavia, la scarsità dei donatori e controindicazioni specifiche (età avanzata, comorbidità) limitano la sua applicazione. Pertanto, l'immissione in lista è raccomandata

prioritariamente per i pazienti che traggono il maggior beneficio globale dal trapianto (“transplant benefit”), ovvero:

- 1) Pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione percutanea.
- 2) Pazienti con cirrosi scompensata (MELD \geq 15) che rispettano criteri validati di predizione di buon risultato post-trapianto (criteri di Milano, TTV-AFP, AFP score, criteri UCSF, istologia favorevole).
- 3) Alcuni pazienti in stadio BCLC B con epatocarcinoma multinodulare che rispettino “criteri allargati” validati (TTV-AFP, AFP score, UCSF, istologia favorevole) e non trattabili con resezione o ablazione.
- 4) Pazienti con recidiva/persistenza limitata di epatocarcinoma dopo una prima linea non trapiantologica

L’invasione vascolare neoplastica o le metastasi sono controindicazioni assolute al trapianto.

Si raccomanda che per i pazienti in età trapiantologica che rientrano nelle categorie sopra indicate la strategia terapeutica sia precocemente condivisa con il Centro Trapianti.

Pazienti con epatocarcinoma singolo (Figura 4)

Tutti i pazienti con epatocarcinoma singolo e funzionalità epatica conservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione).

Per l’epatocarcinoma \leq 2 cm la termoablazione va considerata il trattamento di prima linea. Se il nodulo non è identificabile ecograficamente o se vi sono controindicazioni legate alla sede, l’ablazione in laparoscopia o la resezione sono i trattamenti di scelta.

Per l’epatocarcinoma di 2,1-3 cm la scelta tra chirurgia e termoablazione andrà fatta caso per caso nell’ambito del GOM, tenendo presente che la resezione offre maggiori prospettive di radicalità.

Per gli epatocarcinomi $>$ 3 cm la resezione epatica è il trattamento di prima scelta. In caso di controindicazioni alla chirurgia, nell’ambito del GOM si potranno prendere in considerazione trattamenti alternativi, da selezionare in base alla sede e alle dimensioni della neoplasia.

Il risultato dei trattamenti ablativi va effettuato con imaging con m.d.c. (TC o RMN) dopo circa 30 giorni dal trattamento. E’ possibile un secondo approccio ablativo percutaneo in caso di necrosi parziale o piccoli residui attivi dopo la prima procedura, anche considerando tecniche intravascolari come TACE), previa discussione in ambito GOM.

I pazienti con epatocarcinoma singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina $<$ 2 mg/dl e senza ipertensione portale clinicamente significativa sono candidati ideali alla resezione epatica. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, la cui valutazione dovrà tenere conto del rapporto rischio (scompenso

epatico e morte) /beneficio (massima radicalità) e delle alternative terapeutiche. In generale, l'indicazione alla resezione epatica dei pazienti cirrotici con EPATOCARCINOMA deve basarsi su una valutazione globale del paziente che includa Performance Status, comorbilità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione prevista per una radicalità chirurgica. Per la sua notevole complessità, questa valutazione multidisciplinare deve essere effettuata all'interno del GOM.

La resezione epatica anatomica (segmentectomia) è da preferire quando possibile.

L'approccio laparoscopico si associa a un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio. L'approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico) alla resezione di epatocarcinomi < 5 cm di diametro a carico dei segmenti 2-6 è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico. In centri dedicati alla chirurgia epatica vengono riportati risultati sicuri ed efficaci anche per epatocarcinomi di diametro superiore e localizzati in segmenti epatici posteriori (4a-7-8). Infine, l'approccio mininvasivo consente la resezione anche di pazienti selezionati con cirrosi epatica Child-Pugh B.

Il paziente potenzialmente resecabile dovrebbe essere sottoposto a uno dei test che ne affinano la valutazione (es.: punteggio MELD, calcolo volume residuo dopo resezione, test di ritenzione del verde indocianina, scintigrafia epatobiliare) che verrà scelto dal centro di chirurgia epatica in base alle disponibilità e all'esperienza acquisita.

L'invasione vascolare del tronco portale e della biforcazione portale è una controindicazione alla chirurgia epatica. L'invasione vascolare, se confinata ai rami portali segmentali, settoriali o subsegmentari o alle radici delle vene sovraepatiche non è una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, se è prevedibile un risultato radicale. Tuttavia, in quest'ultimo caso manca la dimostrazione di un vantaggio della chirurgia rispetto ad approcci terapeutici alternativi e, in particolare, alla terapia sistemica.

In caso di non radicalità dei trattamenti chirurgico o locoregionale, la strategia terapeutica andrà riconsiderata nell'ambito del GOM e il paziente andrà riallocato alla migliore terapia possibile, compresa la terapia sistemica e le tecniche locoregionali associate.

La radioterapia stereotassica può essere valutata con possibile intento curativo in centri esperti per il trattamento di pazienti compensati (Child-Pugh A o B7) con stadio di EPATOCARCINOMA precoce non suscettibili di terapie chirurgiche o locoregionali per motivi tecnici, a condizione che il volume totale epatico irradiato con una dose ≥ 30 Gy sia $\leq 60\%$.^{[1][2]}

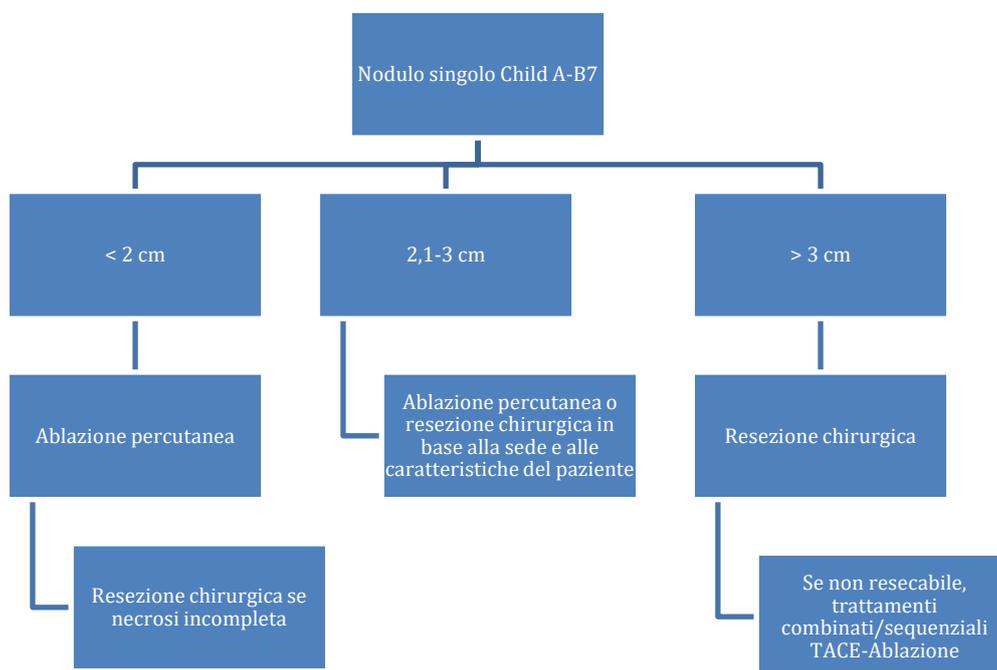
Epatocarcinoma oligonodulare

Per convenzione si intende la presenza fino a 3 noduli. La fattibilità dell'intervento è condizionata dalla estensione della resezione e del volume epatico residuo.

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante, locoregionale transarteriosa o sistemica, **NON** è raccomandata dopo trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma.

Figura 4. Trattamento dell'epatocarcinoma singolo.



Trattamento dell'epatocarcinoma localizzato al fegato senza possibilità di radicalità. (Figura 5)

La chemioembolizzazione (TACE) è il trattamento da considerare in caso di epatocarcinoma localizzato al fegato e non candidabile alla chirurgia (resezione o trapianto) o ai trattamenti ablativi, sia per dimensioni dei noduli sia per posizioni difficili. Il candidato ideale alla TACE è il paziente in classe A di Child-Pugh e con PS = 0, ma è possibile eseguire la TACE anche in pazienti in classe B7 di Child-Pugh e PS = 1. Le controindicazioni alla TACE sono riportate nella Tabella 6.

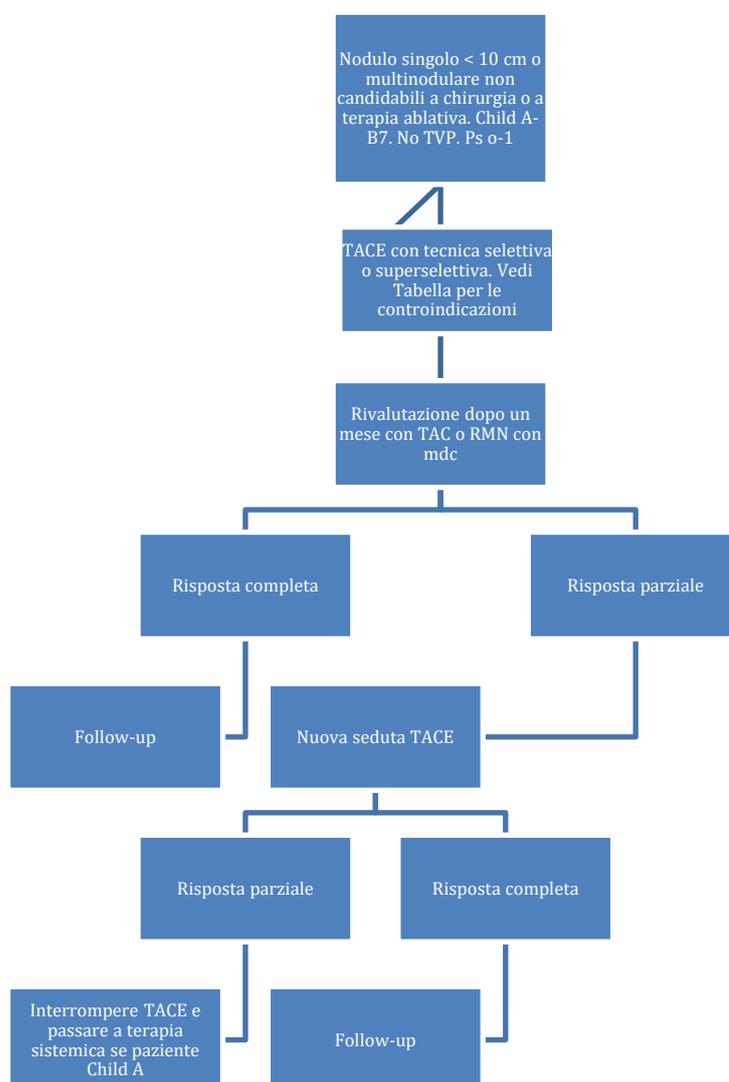
Tabella 6. Controindicazioni alla TACE

ASSOLUTE	RELATIVE
Cirrosi epatica in classe Child-Pugh B \geq 8 con <ul style="list-style-type: none"> - Ascite clinicamente evidente o che non regredisce con terapia medica - Bilirubina > 3 mg/dl - PS > 1 - Encefalopatia clinicamente manifesta - Sindrome epatorenale o creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 30 ml/min - Coinvolgimento neoplastico del fegato > 50% - Trombosi portale 	Dimensioni > 10 cm Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento non in trattamento profilattico Gravi comorbidità

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva o superselettiva e la risposta al trattamento valutata con TC o RM con mdc a circa un mese dal trattamento con i criteri mRECIST per ogni lesione trattata. Dopo TACE convenzionale andrebbe preferita la RM. Il trattamento con TACE si considera fallito se la lesione trattata non mostra una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Anche la comparsa di invasione vascolare neoplastica o di metastasi indicano il fallimento della TACE.

Il ruolo della radioembolizzazione (TARE) nella terapia dell'epatocarcinoma **NON** è tuttora definito. Tuttavia, su indicazione del GOM, la TARE può essere impiegata in pazienti accuratamente selezionati e con conservata funzione epatica (assenza di scompenso e bilirubinemia 2 mg/dl), quali ad esempio: pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato (bridge therapy), pazienti con epatocarcinoma "borderline resectable" per sfruttare l'effetto di downstaging e di ipertrofia collaterale indotto dalla TARE

Figura 5. Trattamento dell'epatocarcinoma localizzato al fegato non trattabile con intento radicale



Terapia dell'epatocarcinoma in stadio avanzato

Il paziente con epatocarcinoma in stadio avanzato (presenza di trombosi vascolare neoplastica e/o metastasi) in pazienti con buona funzione epatica è candidato alla terapia sistemica, che sarà gestita in ambito multidisciplinare del GOM e prescritta dai Centri Prescrittori individuati a livello regionale. Attualmente, i farmaci rimborsati in Italia per il trattamento sistemico di prima linea sono il sorafenib, che va somministrato per os alla dose di 400 mg ogni 12 ore, e il lenvatinib che ha dimostrato di essere non inferiore al sorafenib in termini di sopravvivenza e superiore in termini di sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposte. La dose quotidiana di lenvatinib è di 12 mg nei pazienti di peso ≥ 60 kg e di 8 mg nei pazienti di peso < 60 kg. La terapia con questi due farmaci può causare effetti collaterali, alcuni dei quali (soprattutto quelli dermatologici) si associano a una migliore

risposta terapeutica e pertanto non dovrebbero portare ad una precoce interruzione del trattamento ma, piuttosto, ad una modulazione del dosaggio al fine di somministrare la dose tollerata nel singolo paziente.

L'associazione di atezolizumab (anti PD-L1) e bevacizumab (anti VEGF) ha dimostrato di essere superiore al sorafenib in termini di sopravvivenza e di altri endpoint secondari ed è stato recentemente registrato dall'EMA per il trattamento di prima linea, ma non è ancora rimborsato in Italia. Per quanto riguarda il trattamento di seconda linea, il regorafenib è rimborsato in Italia per la terapia dei pazienti con epatocarcinoma che progrediscono dopo sorafenib e che non sono risultati intolleranti al sorafenib stesso. Anche il cabozantinib è rimborsato in Italia per la terapia di seconda linea dei pazienti trattati in prima linea con il sorafenib, compresi quelli intolleranti.

Per chi riceve lenvatinib in prima linea, in seconda linea può essere somministrato il sorafenib.

Il cabozantinib è rimborsato anche in terza linea (dopo sorafenib-regorafenib o dopo lenvatinib-sorafenib)

CONCLUSIONI

In sintesi, al termine del percorso stadiativo dei pazienti con epatocarcinoma accertato si procederà alla:

- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Proposta delle opzioni e degli obiettivi del trattamento, che potrà basarsi su una o più delle seguenti opzioni terapeutiche: chirurgia, ablazione percutanea, chemioembolizzazione, terapia sistemica, radioterapia, terapia di supporto;
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia.
- Illustrazione delle modalità di esecuzione e degli effetti collaterali possibili dei trattamenti e modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi;
- Acquisizione del consenso informato al trattamento;
- Programmazione degli appuntamenti successivi;
- Invio di una relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale.

FOLLOW-UP PER PAZIENTI CON PREGRESSO EPATOCARCINOMA

Più del 50% dei pazienti sottoposti a resezione di epatocarcinoma e circa l'80% dei pazienti sottoposti ad ablazione percutanea recidiva entro 5 anni dal trattamento. La diagnosi precoce della recidiva consente ulteriori trattamenti che possono portare a sopravvivenze prolungate.

Sebbene non vi siano studi che hanno valutato il miglior programma di follow-up dopo un trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma, si consigliano per i primi due anni controlli con una frequenza trimestrale, alternando l'ecografia alla TC o alla RM con mdc. Dopo due anni liberi da recidiva, l'intervallo di sorveglianza può diventare semestrale. Dopo due anni liberi da recidiva, l'intervallo di sorveglianza può diventare semestrale. Si raccomanda almeno semestralmente una TC TORACE/ADDOME/PELVI con mdc multifasica con particolare attenzione anche alla finestra ossea per il possibile coinvolgimento metastatico osseo.

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriore valutazione nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Diagnostica percorso GOM

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato.

Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presenza in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

Comunicazione al paziente.

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il

paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostico-terapeutica data dal GOM.

Verbali.

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager) . Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

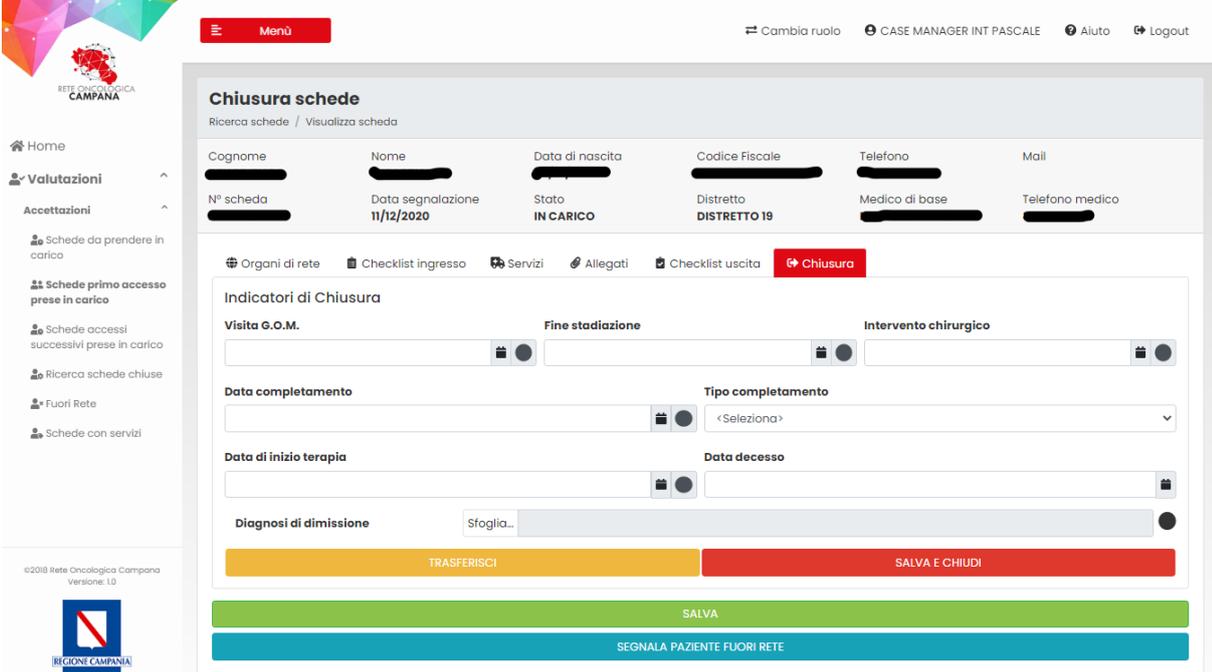
Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti inizia il trattamento

Data decesso: la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



Chiusura schede
Ricerca schede / Visualizza scheda

Organismi di rete: Checklist ingresso: Servizi: Allegati: Checklist uscita: **Chiusura**

Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M. Fine stadiazione Intervento chirurgico

Data completamento Tipo completamento

Data di inizio terapia Data decesso

Diagnosi di dimissione

TRASFERISCI | SALVA E CHIUDI | SALVA | SEGNALE PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per epatocarcinoma avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza non fosse stata raggiunta prima della Presa in Carico da parte del GOM:
 - Il referto radiologico e/o istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dalla presa in carico** e la stadiazione sarà completata **entro 30 giorni dalla presa in carico**.
 - Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi e la stadiazione, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Il trattamento (resezione chirurgica, terapia locoregionale o terapia sistemica) sarà effettuato **entro i 30 giorni** successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Nel caso di intervento chirurgico, il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni** dall'intervento.

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<p>PDTA HCC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “MolecularTumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguglianze basate sulla territorialità - si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico - Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
------------------------	---

BIBLIOGRAFIA

- 1) I numeri del cancro in Italia 2020. <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2020>
- 2) John D Gordon et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38:4317-4345.
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.02672>
- 3) Linee guida AIOM Epatocarcinoma 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_EPATOCARCINOMA.pdf
- 4) Raccomandazioni multisocietarie italiane per la gestione clinica del paziente con epatocarcinoma. [http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-multisocietarie-italiane-per-la-gestione-clinica-del-paziente-con-epatocarcinoma/1,3168,1,](http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-multisocietarie-italiane-per-la-gestione-clinica-del-paziente-con-epatocarcinoma/1,3168,1)
- 5) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182-236. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30125-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30125-0/pdf)
- 6) Heimbach JK et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018; 67:358-380.
https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/EPATOCARCINOMA%20Guidelines%202018.pdf
- 7) Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255
<https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma>
Updated: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>