

Documento intersocietario

HCC - raccomandazioni multisocietarie

AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO

2016



RACCOMANDAZIONI MULTISOCIETARIE ITALIANE (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) PER LA GESTIONE CLINICA INTEGRATA DEL PAZIENTE CON EPATOCARCINOMA

RACCOMANDAZIONI MULTISOCIETARIE ITALIANE (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) PER LA GESTIONE CLINICA INTEGRATA DEL PAZIENTE CON EPATOCARCINOMA (HCC)

Gruppo di lavoro Multisocietario formato dai delegati delle rispettive società:

<i>Società</i>	<i>Rappresentata da:</i>
Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, AISF	Giuseppe Cabibbo, Edoardo G. Giannini, Fabio Piscaglia (coord.), Franco Trevisani
Associazione Italiana Oncologia Medica, AIOM	Bruno Daniele
Capitolo Italiano International Hepato-Pancreato Biliary Association IT-IHPBA	Giulio Belli
Società Italiana di Chirurgia, SIC	Luca Viganò
Società Italiana di Radiologia Medica, SIRM	Salvatore Cappabianca, Laura Romanini, Luca Volterrani
Società Italiana Trapianti d'Organo, SITO	Umberto Cillo

Hanno inoltre contribuito: G Daniele, M Di Maio, F Farinati, A Granito, M Polacco.

Giulio Belli, Chirurgia Generale ed Epatobiliare, Ospedale Loreto Nuovo Napoli; **Giuseppe Cabibbo**, Sezione di Gastroenterologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo; **Salvatore Cappabianca**, Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Dip. Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università di Napoli; **Umberto Cillo**, Unità di Chirurgia Epatobiliare e Centro Trapianti di Fegato Azienda-Università di Padova; **Bruno Daniele**, Oncologia Medica, Osp. Rummo, Benevento; **Edoardo G. Giannini**, Clinica Gastroenterologica, IRCCS-AOU San Martino-IST, Università di Genova; **Fabio Piscaglia**, Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna; **Laura Romanini**, Dipartimento di Diagnostica per Immagini-Radiologia 1-ASST Spedali Civili di Brescia; **Franco Trevisani**, Semeiotica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Orsola-Malpighi di Bologna; **Luca Viganò**, Chirurgia Epatobiliare e Generale, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); **Luca Volterrani**, Diagnostica per immagini, Università di Siena Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

INDICE**Pagina**

Abbreviazioni.....	5
Premessa	7
Obiettivi	9
Procedura seguita nella stesura del documento	10
Elementi chiave generali raccomandati dalle società scientifiche per la miglior gestione assistenziale del paziente con HCC	11
Epidemiologia dell'HCC	13
Prevenzione dell'HCC	14
Sorveglianza per HCC	16
Politica di richiamo per HCC	21
Diagnosi di HCC	26
Biopsia epatica	31
Stadiazione HCC: tecniche di immagine e sistemi prognostici	34
Trattamento dell'HCC su fegato non cirrotico	39
Resezione chirurgica dell'HCC su cirrosi. Generalità e valutazione della funzione epatica	40
Resezione chirurgica: tumore singolo	45
Resezione chirurgica: tumore multifocale	47
Resezione per HCC con invasione vascolare macroscopica	49
Chirurgia mini-invasiva	51
Sorveglianza dopo chirurgia radicale per HCC	52
Trapianto di fegato	54
Terapie di ablazione percutanea	64
Terapia adiuvante dopo tecniche radicali (resezione chirurgica o ablazione percutanea)	68
Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)	69
Radioembolizzazione transarteriosa (TARE)	75
Trattamenti locoregionali combinati	78
Terapia sistemica	79
Radioterapia esterna	84
Valutazione efficacia dei trattamenti	85
Ripresa di malattia (recidiva) dopo trattamento radicale	90
Cure palliative per pazienti con HCC non più trattabile	93

Trattamento eziologico dell'epatopatia sottostante	94
HCC nei pazienti con infezione da HIV	97
Allegati	99
Bibliografia	117
Conflict of Interest Statement	135

ABBREVIAZIONI

AASLD = American Association for the Study of the Liver

AFP = Alfafetoproteina

AIOM = Associazione Italiana Oncologia Medica

AISF = Associazione Italiana Studio Fegato

BCLC= The Barcelona Clinic Liver Cancer staging system

CASL = Canadian Association for the Study of the Liver

CCC = CholangioCellular Carcinoma

CEUS = Contrast Enhanced Ultrasound

CLIP= Cancer of the Liver Italian Program

CP = Child-Pugh

cTACE = conventional Transarterial Chemoembolization (cioè TACE con uso di Lipiodol)

DAA = Direct Acting Antiviral

DEB-TACE = Drug Eluting Beads - Transarterial Chemoembolization

DWI = Diffusion Weighted Imaging

EASL = European Association for the Study of the Liver

HCC = HepatoCellular Carcinoma

HVPG=Hepatic Venous Pressure Gradient

ICG = Indocyanine green

IT-IHPBA= Italian Chapter, International HepatoPancreatoBiliary Association

JIS = Japanese Integrated Staging score

JSH = Japanese Society of Hepatology

KLCSG = Korean Liver Cancer Study Group

LCSGJ = Liver Cancer Study Group of Japan

LDLT = Living Donor Liver Transplantation, trapianto da donatore vivente

LI RADS = Liver Imaging Reporting And Data System

MDC = mezzo di contrasto

MELD = Model for End stage Liver Disease scoring system

MWA = Microwave Ablation, ablazione a micro-onde

NUC = Nucleot(s)ide analogue

PEI = Percutaneous Ethanol Injection, alcolizzazione percutanea

RFA o RFTA = Radiofrequency (Thermal) Ablation, Termoablazione a radiofrequenza

RM = Risonanza Magnetica

SBRT = Stereotactic Body Radiotherapy, radioterapia esterna stereotassica

SIC= Società Italiana di Chirurgia

SIRM= Società Italiana di Radiologia Medica

SITO= Società Italiana dei Trapianti d'Organo

SVR= Sustained Virologic Response, risposta virologica sostenuta

TAE = Transarterial Embolization, embolizzazione intraarteriosa

TACE = Transarterial Chemoembolization, chemioembolizzazione

TARE= Trans Arterial Radio Embolization

TC = Tomografia Computerizzata

UCSF = Università di California di San Francisco

US = Ultrasonografia

Premessa

L'epatocarcinoma (HCC) è una neoplasia caratterizzata da una elevata eterogeneità clinica e biologica e da prognosi molto variabile (1, 2). La diagnostica e soprattutto il trattamento dell'epatocarcinoma (HCC) vede il coinvolgimento di numerosi specialisti di discipline diverse, certamente più numerosi di quanto comune per la maggior parte degli altri tumori. Infatti, è frequente il caso in cui si renda necessario scegliere, fra i trattamenti erogabili da parte dei diversi specialisti (chirurgo epatobiliare/trapiantologo, radiologo interventista o ecografista interventistica) quello che offre il migliore profilo di rischio-beneficio per quel determinato paziente. Inoltre, l'epatocarcinoma è l'unico tumore per il quale è accettata una diagnosi di natura cellulare ottenuta con tecniche di immagine, senza documentazione istologica. Tuttavia, i criteri e le metodiche di imaging per questa diagnosi sono tuttora oggetto di dibattito e non c'è una loro accettazione univoca nel contesto internazionale. Queste situazioni rischiano di portare a comportamenti diversi a seconda dello specialista che, per primo, prende in carico il paziente. Analogamente, si può supporre che le raccomandazioni proposte da associazioni scientifiche specialistiche (chirurgica, radiologica, epatologica o oncologica) siano eccessivamente influenzate dal proprio limite di competenza ed esperienza, fornendo suggerimenti parzialmente diversi tra loro per la stessa situazione clinica. Va anche considerato che l'epatocarcinoma insorge, in oltre il 90% dei casi, in un fegato cirrotico, con un variabile grado di disfunzione epatica a cui si somma il rischio dell'insorgenza delle complicazioni proprie dell'ipertensione portale. La scelta della terapia deve quindi tenere conto del rischio di comparsa dello scompenso cirrotico e della esperienza nella sua gestione, al fine di evitare che il trattamento oncologico abbia un effetto peggiorativo invece che migliorativo sulla prognosi. Infine non va dimenticato, che nel mondo occidentale, oltre la metà dei pazienti con questo tumore rientra nella fascia di età geriatrica, dove le comorbidità sono assai frequenti. Tale situazione richiede quindi il coinvolgimento di specialisti con adeguata competenza epatologica generale ed esperienza nell'erogazione dei trattamenti antivirali per epatite.

Nel complesso emerge quindi la necessità di un gruppo multidisciplinare per una gestione ottimale del paziente con epatocarcinoma, a prescindere dall'entità di malattia. Tali gruppi di lavoro (identificati nel mondo con nomi diversi, quali *"liver oncology group"* o *"tumor board"* o "gruppo oncologico multidisciplinare") sono già stati istituiti da tempo in molte realtà cliniche italiane che gestiscono l'epatocarcinoma. Ciononostante, non è ancora stato chiaramente definito quale sia la composizione ideale di questi gruppi o, quantomeno, quali siano gli specialisti indispensabili per un suo corretto funzionamento. Queste problematiche sottolineano la necessità di disporre di una moderna presa di posizione sulla gestione clinica dell'epatocarcinoma elaborata non individualmente dalle singole società scientifiche, ma congiuntamente da parte di tutte le società scientifiche delle discipline coinvolte nella diagnosi e terapia di questa patologia. Già nel 2013 la Associazione Italiana Studio Fegato (AISF), associazione multidisciplinare, aveva prodotto un documento di cui erano coautori specialisti di discipline diverse (3), così come era stato fatto dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica nelle due edizioni delle sue linee guida sull'epatocarcinoma (4). I diversi specialisti erano tuttavia stati coinvolti a titolo personale e per la loro nota competenza nella materia, ma in assenza di un mandato ufficiale di rappresentanza delle società scientifiche di appartenenza. Pertanto, nel 2015 l'AISF ha proposto un progetto che prevede il coinvolgimento paritario e ufficiale delle diverse e maggiori società scientifiche italiane per la stesura di un documento condiviso sulla gestione clinica dell'HCC. Tale documento rappresenterà quindi la posizione ufficiale di tutte le società e, auspicabilmente, sarà riconosciuto come elemento guida adottabile da tutti gli specialisti italiani che gestiscono pazienti con epatocarcinoma. Allo scopo, ogni società scientifica ha nominato, per voce del proprio Presidente in carica, uno o più delegati la cui numerosità è stata ponderata anche sulla base del numero di

subdiscipline coinvolte. Specificatamente, sono stati invitati a nominare i loro delegati per la stesura del documento multisocietario, oltre al Segretario di **AISF** (associazione che al suo interno include Internisti, Gastroenterologi, Infettivologi, Chirurghi del fegato e vie biliari, ecc) i Presidenti delle seguenti società scientifiche: Associazione Italiana di Oncologia Medica (**AIOM**), Società Italiana di Chirurgia (**SIC**), Società Italiana di Radiologia Medica (**SIRM**), Capitolo Italiano dell'associazione internazionale di Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica (**IT-IHPBA**) e Società Italiana di Trapianti d'Organo (**SITO**). Autori del documento non sono quindi i membri estensori (che saranno comunque identificabili da chi consulta il documento) ma le Società partecipanti. Il gruppo di Società scientifiche è aperto a valutare l'adesione di altre Società Scientifiche che condividersero il documento.

L'auspicio è che questo sforzo, a nostra conoscenza uno dei primi a livello mondiale con un'impostazione multisocietaria(5), contribuisca ad una omogeneizzazione ed ottimizzazione della gestione del paziente con epatocarcinoma. Poiché le raccomandazioni si basano non solo sul grado di solidità delle evidenze scientifiche pubblicate in letteratura (a cui fanno stretto riferimento tutte le " linee guida" da cui deriva il nostro documento), ma anche sulla possibilità di implementare nel nostro contesto nazionale i dettami (talora derivanti da esperienze cliniche maturate in aree geografiche con legislazioni sanitarie, epidemiologia e gestione della malattia assai diversi da quelli italiani), si è scelto il formato di una "presa di posizione" ("Position Paper") condivisa dalle varie Società, piuttosto che la formulazione di nuove linee guida puramente basate sui dati di letteratura. Questa scelta permette appunto di esprimersi in modo più flessibile, venendo meglio incontro alle necessità e alle risorse sanitarie italiane, e permette di includere evidenze scientifiche appena prodotte o ancora in divenire le quali, seppure supportate dal giudizio degli esperti, non abbiano ancora una adeguata validazione indipendente esterna a supporto (talora semplicemente per mancanza di un sufficiente tempo trascorso dalla pubblicazione dei dati). La sottoscrizione di tali indicazioni da parte di Società scientifiche attinenti a discipline fra loro complementari sarà garanzia di una ponderata scelta delle indicazioni fornite sulla base dei dati scientifici disponibili e dell'esperienza clinica multisettoriale.

Obiettivi

Garantire a tutti pazienti che afferiscono ad una struttura sanitaria con sospetto o diagnosi di HCC, a prescindere dallo specialista che per primo li visiterà e si prenderà carico di loro, nonché della sede geografica in cui si opera, quanto segue:

1. Il percorso diagnostico e stadiativo ritenuto più omogeneo ed efficace, considerando anche le risorse economiche disponibili.
2. La scelta terapeutica (o la combinazione terapeutica) migliore, in relazione alle caratteristiche cliniche generali del paziente ed allo stadio raggiunto dal tumore al momento della diagnosi.

Le raccomandazioni fornite prendono spunto dalle più aggiornate linee guida per la gestione dell'HCC(6-9), adattandole ad eventuali evidenze scientifiche ottenute successivamente alla promulgazione delle stesse, nonché alla realtà gestionale ed all'esperienza clinica dei centri esperti Italiani. Sono anche riportati elementi probativi non menzionati nelle linee guida, in quanto comparsi dopo la loro pubblicazione, allorché essi supportino le raccomandazioni basate su bassi/intermedi livelli di evidenza. Gli scostamenti dai documenti presi a riferimento sono sistematicamente giustificati (vedi oltre).

Procedura seguita nella stesura del documento

Metodo adottato	Risultato
Ricerca, analisi e scelta delle linee guida da parte degli estensori iniziali del documento.	Documenti di riferimento: 1. EASL-EORTC Practice Guidelines 2012 (6) 2. KLCSSG-NCC Korea Practice Guidelines on HCC 2014 (7) 3. Linee guida AIOM 2015 (4) 4. Canadian Gastroenterological Association CASL(9) 5. JSH-HCC Japanese guidelines (8) 6. Linee guida AISF (3) Altri articoli/documenti di riferimento generale: vedi voci bibliografiche
Commenti e proposte di affermazioni da parte del Comitato di Stesura Multisocietario	Documento approvato dal Comitato
Anticipazione del documento ai soci AISF	Special Conference AISF "HCC Italy 2016" (Roma, 9-10 giugno 2016)
Analisi dei suggerimenti ed eventuali correzioni ed approvazione da parte del Comitato di Stesura Multisocietario.	Documento finale pubblicato sui siti delle Società Scientifiche coinvolte (ottobre 2016)

Elementi chiave generali raccomandati dalle società scientifiche per la miglior gestione assistenziale del paziente con HCC

I pazienti con epatocarcinoma hanno una condizione clinica molto complessa, dovuta alla presenza, in più del 90% dei casi, del tumore e di una concomitante cirrosi epatica. In aggiunta, considerando che l'età più frequente in cui viene diagnosticato un HCC nei pazienti italiani è 70 anni, è molto comune che siano contemporaneamente presenti fragilità geriatriche (fisiche e cognitive) e comorbidità.

Oltre che dall'età, altri fattori influiscono sulla fragilità dei pazienti, in quanto un numero considerevole di questi tumori si sviluppa come conseguenza di un consumo eccessivo di alcool e in una percentuale di casi, in netto incremento, si instaura su di una condizione di insulino-resistenza. Pertanto, malattie neurologiche e psichiatriche, il fumo, obesità, diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e altri tumori, fanno sovente da corredo all'HCC e sono essi stessi una causa significativa di morbidità e mortalità.

La sarcopenia è un'altra frequente caratteristica dei pazienti con malattia epatica avanzata che non può essere sottovalutata, considerando il suo comprovato significato prognostico in ambito oncologico e nella cirrosi epatica e, specificamente, nell'HCC(10). Lo stesso ragionamento vale per l'osteopenia e il conseguente rischio di fratture (11, 12). Infine, dovrebbe essere tenuto in considerazione che l'incidenza di HCC è in incremento tra la popolazione meno abbiente e i migranti, i quali hanno maggiori difficoltà di accesso alle cure mediche.

Le attenzioni incentrate sul paziente dovrebbero pertanto includere una strategia onnicomprensiva, indirizzata verso tutti gli elementi di questo scenario complesso, compresa la presenza di ostacoli alla cura del paziente, la consapevolezza di malattia, le barriere linguistiche e/o culturali, la povertà, la presenza di depressione, le responsabilità e dinamiche familiari. Questi fattori, che influenzano notevolmente la gestione del paziente, sono frequentemente sottostimati da chi eroga i servizi sanitari che, al contrario, tende a sovrastimare le capacità del paziente di comprendere la propria situazione clinica (13).

I team congiunti, coordinati e multidisciplinari sono i più idonei per offrire le cure migliori, facilitare e velocizzare la gestione del paziente. Il team dovrebbe includere esperti della malattia cirrotica e dell'HCC (epatologi e oncologi dedicati, radiologi e chirurghi specializzati in patologia del fegato) che possano anche operare in collaborazione con cardiologi, endocrinologi, nutrizionisti, neurologi, psicologi e infermieri.

Sicuramente, i pazienti con HCC non hanno soltanto bisogno di interventi specializzati, ma anche di assistenza per disporre di strumenti pratici che li aiutino a: i) migliorare il loro stile di vita (dieta, assunzione di sale e acqua, attività fisica e fumo); ii) incrementare il controllo del paziente e dei suoi familiari nell'aderenza alle prescrizioni; iii) riconoscere precocemente il presentarsi di eventi avversi e complicanze della terapia.

Infine, la possibilità di offrire al paziente tutte le possibili opzioni diagnostico-terapeutiche, direttamente o attraverso una collaborazione stabilita con team esterni, va considerata un imprescindibile standard per la gestione di questi pazienti. In particolare, raccogliere l'opinione di un centro trapianti è un atto che non può assolutamente essere procrastinato in casi di HCC insorto in pazienti con cirrosi epatica scompensata o quando l'HCC recidiva dopo trattamenti curativi in soggetti senza controindicazioni al trapianto.

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Approccio alla gestione del paziente con HCC)

L'approccio deve essere incentrato sul paziente (non sulla malattia) e dovrebbe includere:

- **La valutazione del grado di consapevolezza del paziente riguardo alla propria malattia, del grado di sofferenza soggettiva, delle sue preferenze, delle dinamiche familiari e delle barriere all'accesso alle cure.**
- **La valutazione e il trattamento delle comorbidità che influenzano prognosi, qualità di vita e gestione del paziente.**
- **La creazione di un gruppo multidisciplinare, coordinato e collaborativo che abbia competenza in malattie epatiche e nelle condizioni di comorbidità più comuni. Tale gruppo dovrà riunirsi a intervalli prestabiliti e ravvicinati, in modo da poter offrire prontamente a tutti i pazienti una valutazione multidisciplinare.**

Epidemiologia dell'HCC

In Italia, si stima che nel 2015 siano stati diagnosticati circa 12,300 nuovi casi di epatocarcinoma, rappresentando il 5% dei casi di tumore maligno, con una tendenza in diminuzione rispetto a dati del 2013 (cioè, 13,200 nuovi casi) (14). L'epatocarcinoma mostra un rapporto di incidenza di 2.2:1 nel sesso maschile rispetto a quello femminile, e nel periodo 2007-2011 ha rappresentato la quarta causa di morte secondaria a tumore nella popolazione maschile in Italia nonché la terza causa di morte legata a tumore nella popolazione di età compresa tra 50 e 69 anni (14, 15). L'età mediana alla diagnosi di epatocarcinoma è infatti al di sopra dei 65 anni, e in centri di riferimento terziari per questa patologia l'età alla diagnosi è al di sopra dei 75 anni in circa il 20% dei pazienti (16, 17)

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma è la cirrosi epatica, presente nel 90.4% di 2,366 pazienti con nuova diagnosi di epatocarcinoma in Italia nel periodo 2010-2014, con una lieve riduzione rispetto al periodo 2000-2004 allorquando la presenza di epatocarcinoma era associata alla presenza di cirrosi nel 94.3% dei casi(18)La distribuzione sul territorio italiano dell'incidenza di epatocarcinoma segue la prevalenza dei fattori associati allo sviluppo di epatopatia cronica, con l'infezione cronica da virus dell'epatite C che nel periodo 2010-2014 rappresentava ancora il principale fattore di rischio identificato nel 49% dei pazienti con epatocarcinoma. Un dato significativo è però rappresentato dal costante incremento della proporzione di pazienti con epatocarcinoma insorto in pazienti privi di infezione da virus epatotropi, che è passata dal 22% nel periodo 2000-2004 al 31% nel periodo 2010-2014 (database ITALICA) (18). In particolare, nei pazienti con epatopatia non-virale, la proporzione di pazienti con epatocarcinoma insorto su malattia epatica legata esclusivamente al consumo di alcol è rimasta piuttosto stabile (2000-2004: 17% versus 2010-2014: 19%), mentre è stato osservato un netto incremento nella proporzione di tumori in pazienti con steatoepatite non alcolica e/o cirrosi criptogenica (2000-2004: 0.5% versus 2010-2014: 9%)(18). La frequente presenza, in quest'ultimo gruppo di pazienti, di un maggior numero atteso di comorbidità anche clinicamente rilevanti legate alla presenza della sindrome metabolica, sottolinea la necessità di prestare estrema attenzione a questi pazienti al fine di poterli gestire nel modo più appropriato

Infine, la sopravvivenza relativa standardizzata per età a 5 anni dalla diagnosi di epatocarcinoma è aumentata dal periodo 1990-1992 al periodo 2005-2007, sia nel sesso maschile (dal 7% al 17%) sia nel sesso femminile (dall'11% al 16%), e nonostante il rapporto incidenza/mortalità sia ancora vicino all'unità in entrambi i sessi - segno dell'elevata letalità nel breve termine di questa neoplasia – la probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il primo anno dalla diagnosi e di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi è del 31% e 55% nei maschi e del 27% e 45% nelle femmine (15, 19)

Prevenzione dell'HCC

PREVENZIONE DELL'HCC		
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL	La vaccinazione per epatite B è fortemente raccomandata in tutti i neonati e nei gruppi ad alto rischio di contrarre l'infezione. Le agenzie sanitarie dovrebbero raccomandare politiche volte a prevenire la trasmissione di HCV/HBV, incoraggiare stili di vita che prevengano l'obesità e l'abuso di alcol e il controllo di condizioni metaboliche come il diabete. In pazienti con epatite cronica, la terapia antivirale volta a mantenere soppressione continua di HBV o la clearance virale di HCV sono raccomandate dal momento che hanno dimostrato di prevenire la progressione a cirrosi, e pertanto lo sviluppo di epatocarcinoma. L'applicazione delle terapie antivirali dovrebbe seguire le linee guida EASL per la gestione dell'infezione cronica da HBV e HCV. Nel caso di pazienti con cirrosi, i benefici della terapia antivirale nel prevenire lo sviluppo di epatocarcinoma non sono dimostrati in modo solido.	Il documento multisocietario è concorde con le varie linee guida, che sottolineano come la vaccinazione universale per epatite B nei neonati e nei gruppi a rischio sia un efficace mezzo di prevenzione primaria dell'epatocarcinoma. Peraltro tale politica è già da tempo in atto in Italia (20). Viene inoltre rimarcato come l'applicazione di misure atte a prevenire lo sviluppo di altre forme di epatopatia cronica (alcolica, metabolica) che possono essere associate allo sviluppo di epatocarcinoma (prevenzione primaria) sia uno strumento aggiuntivo ovviamente importante, anche se non dimostrato da studi clinici. Il trattamento dell'epatite HCV relata con fibrosi da lieve a severa, sulla base dei dati fino a oggi pubblicati, cioè mediante trattamenti incentrati sull'interferone, riduce la progressione dell'epatopatia a cirrosi (prevenzione secondaria) e di conseguenza è logico attendersi una riduzione dell'incidenza di epatocarcinoma in caso di risposta virologica sostenuta. Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un HCC in caso di infezione cronica da HBV, esso è ridotto ma non abolito dal controllo farmacologico della replicazione virale (21-23). Sebbene alcuni studi retrospettivi controllati abbiano suggerito che una terapia antivirale efficace riduca il rischio di sviluppo di HCC nei pazienti con cirrosi sia HCV che HBV relata (23), non esistono ancora prove definitive né dati sufficienti che ciò avvenga dopo guarigione dell'infezione ottenuta con i nuovi farmaci antivirali diretti per HCV.
CASL	Nessuna indicazione specifica	
AIOM	La vaccinazione per epatite B è raccomandata in tutti i neonati e nei gruppi ad alto rischio di contrarre l'infezione al fine prevenire lo sviluppo di epatocarcinoma.	
KLCSG	La vaccinazione per epatite B è raccomandata in tutti i neonati e per tutti gli individui ad alto rischio (HBsAg-negativi e anti-HBs-negativi). Misure generali di prevenzione includono: prevenzione della trasmissione di HBV/HCV, evitare l'abuso di alcol, controllo di disordini metabolici come obesità e diabete. La terapia antivirale come mezzo di prevenzione secondaria dell'epatocarcinoma dovrebbe seguire le linee guida KASL per la gestione dell'epatite cronica B/C. La terapia antivirale dovrebbe essere considerata dopo terapia curativa dell'epatocarcinoma al fine di ridurre il rischio di recidiva.	
JSH	Nessuna	
AISF	Nessuna	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Prevenzione dell'HCC)

La prevenzione primaria dell'HCC dovrebbe essere ottenuta attraverso misure preventive che riducano fortemente il rischio di contrarre una malattia cronica di fegato. La vaccinazione generale per HBV di tutti i neonati e della popolazione a rischio (personale sanitario, tossicodipendenti, persone che vivono con pazienti portatori di HBV), è già da tempo in atto in Italia. E' inoltre raccomandabile un corretto stile di vita per prevenire/ridurre i fattori di rischio non infettivologici che sono alla base di una malattia cronica di fegato (obesità, diabete, abuso alcolico).

La terapia antivirale per le epatiti croniche da HBV e HCV è associata a una riduzione dei tassi di progressione a cirrosi, che è la principale condizione pre-neoplastica, e in alcuni casi alla regressione della fibrosi. Inoltre, rappresenta un possibile strumento di prevenzione secondaria per lo sviluppo dell' HCC. Tuttavia, nei pazienti con infezione cronica da HBV, l' HCC si sviluppa con una incidenza significativa anche prima che si instauri una cirrosi. Inoltre, in questi pazienti, il rischio di sviluppare un HCC è ridotto ma non abolito dal controllo della replicazione virale.

Nei pazienti con cirrosi HBV o HCV correlata, il rischio di sviluppare HCC è ridotto a seguito della soppressione della replicazione virale HBV o della risoluzione dell'infezione HCV rispetto ai pazienti non trattati o a quelli non responsivi al trattamento antivirale, sebbene vada sottolineato che questa evidenza è principalmente supportata da studi retrospettivi non controllati. Nel caso di infezione da HCV, non è ancora chiaro se il trattamento di pazienti con malattia epatica avanzata e scompensata, reso possibile dall'uso dei nuovi antivirali ad azione diretta, comporti un decremento nel tasso di sviluppo di HCC.

Sorveglianza per HCC

	SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI A RISCHIO	
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
Tutte le linee guida	I pazienti a rischio di sviluppo di HCC dovrebbero essere inseriti in programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce del tumore.	1) Il livello minimo d'incidenza annua di HCC che permette di raggiungere un accettabile rapporto costo/efficacia della sorveglianza è pari a 0.2% nei casi con epatite cronica e 1.5% nei pazienti cirrotici (24) 2) In relazione al rischio di sviluppo di HCC, un adeguato rapporto costo/efficacia viene quindi raggiunto dai pazienti con cirrosi e da alcune categorie di pazienti con epatite cronica da HBV ed HCV. (24) 3) La sorveglianza non comporta un miglioramento significativo della sopravvivenza nei pazienti con cirrosi avanzata (classe C di Child-Pugh) non in lista d'attesa per trapianto di fegato (25)
EASL (Punto non affrontato da linee guida AIOM, CASL, KLCSCG e JSH, AISF)	I pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (a ponte) che hanno eradicato l'infezione HCV con trattamento antivirale dovrebbero continuare ad essere sorvegliati.	Nei pazienti con fibrosi avanzata, anche se guariti dall'infezione HCV, il rischio di sviluppo di HCC si mantiene oltre la soglia minima di costo-efficacia per la sorveglianza (26, 27) Nei pazienti non cirrotici guariti dall'infezione HCV, il rischio di HCC può variare notevolmente in relazione alla presenza di fattori addizionali e al grado di fibrosi. Esistono in letteratura indicazioni su come calcolare tale rischio residuo che potrebbero orientare la scelta di applicare o meno protocolli di sorveglianza (27). Tuttavia, gli indicatori di rischio non hanno ancora ricevuto una sufficiente validazione per essere adottati nella pratica clinica. Sembra pertanto ragionevole che, anche qualora non si sia optato per una sorveglianza per HCC, sia comunque opportuno rivalutare nel lungo termine l'eventuale progressione dell'epatopatia a cirrosi per la possibile sussistenza di cofattori individuali di progressione non virologici.
EASL (Punto non affrontato da linee guida AIOM, CASL,	I pazienti con epatite cronica HBV che hanno ottenuto la negativizzazione della viremia a seguito del trattamento antivirale restano a rischio di HCC e vanno sorvegliati.	Nei pazienti con infezione cronica da HBV, il trattamento con analoghi nucleotidici riduce nettamente, ma non elimina, il rischio di HCC che rimane oltre la soglia di costo-efficacia non solo nei pazienti cirrotici ma anche in quelli con malattia pre-cirrotica (media pesata dell'incidenza annuale di HCC nei pazienti con malattia pre-cirrotica: 0.7%). (21). In linea generale, sesso maschile, età avanzata, piastrinopenia e grado di fibrosi sono i principali fattori che determinano il rischio oncologico. Tali elementi, uniti ad altri, sono stati incorporati in calcolatori di rischio di HCC nel soggetto HBsAg+. Alcuni di questi calcolatori, prescindendo dai livelli di viremia, potrebbero risultare utili nel selezionare, fra i soggetti in terapia con analoghi

KLCSG e JSH, AISF)		nucleot(s)idici, coloro nei quali è indicata la sorveglianza (28, 29). Tuttavia, la validità di questi indicatori non è ancora sufficientemente comprovata per proporre l'applicazione nella pratica clinica.
EASL-AISF (Punto non affrontato da linee guida AIOM, CASL, KLCSG e JSH)	I pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato devono essere sottoposti a sorveglianza, indipendentemente dal Child-Pugh	Nessuna variazione generale alla raccomandazione EASL-EORTC. Tuttavia la sorveglianza in questi pazienti appare raccomandabile anche a intervalli più stretti che semestrali in quanto l'insorgenza di HCC può spesso modificare la priorità in lista di attesa.
EASL, CASL, AIOM AISF	La sorveglianza deve basarsi sull'impiego della ecografia epatica, ripetuta periodicamente (ed eseguita da operatore esperto secondo il position paper AISF)	1) Il risultato dell'ecografia epatica è fortemente condizionato dall'esperienza dell'operatore e dalle caratteristiche del paziente (massa corporea, meteorismo, ascite, malformazioni toraco-addominali, capacità di collaborare, trama grossolana del fegato cirrotico) (30) Rispetto all'ecografia, la combinazione ecografia + AFP aumenta la sensibilità del 6-8%, a prezzo però di un raddoppiamento dei risultati falsi positivi e del costo di ogni piccolo HCC diagnosticato (31-34)
KLCSG	La sorveglianza deve basarsi sull'impiego della ecografia epatica ed il dosaggio di AFP ripetuti periodicamente	L'ecografia dovrebbe essere eseguita da un operatore medico esperto di ecografia epatica. Nel caso in cui le difficoltà tecniche non consentano una adeguata esplorazione dell'organo, il referto dovrà segnalare l'inadeguatezza dell'indagine. Essa potrà allora essere integrata/sostituita con TC o RM, in quanto l'ecografia perde il ruolo di test di sorveglianza "adeguato". Nel paziente in attesa di trapianto
JSH	La sorveglianza deve basarsi sull'impiego della ecografia epatica ed il dosaggio di AFP, AFP-L3 fractions, e PIVKA-II ripetuti periodicamente	di fegato e con ecostruttura del fegato fortemente sovvertita (aspetto "grossolano") e di difficile interpretazione ecografica è indicato la ripetizione semestrale di TC o RM, metodiche che offrono un migliore rapporto costo-efficacia, limitatamente a questo sottogruppo di pazienti.
AISF	Il dosaggio di AFP non è indicato per la sorveglianza in quanto, anche se combinato con l'ecografia epatica non migliora il rapporto costo/efficacia. Nel paziente in attesa di trapianto di fegato e con ecostruttura del fegato fortemente sovvertita e di difficile interpretazione	

	ecografica è indicata la ripetizione semestrale di TC o RM.	
EASL CASL AIOM AISF	L'intervallo di sorveglianza dovrebbe essere di 6 mesi	1) Una meta-regressione degli studi di coorte conferma la superiorità della sorveglianza semestrale rispetto a quella annuale in termini di stadio del tumore alla diagnosi (31). 2) Uno studio multicentrico retrospettivo rivela una favorevole "migrazione di stadio" che si traduce in un aumento della sopravvivenza (anche dopo aggiustamento per il "lead time") ottenibile con la sorveglianza semestrale rispetto alla sorveglianza annuale (35) 3) Lo studio multicentrico prospettico GRETCH indica che, nei pazienti con cirrosi (prevalentemente HCV ed alcolica), l'accorciamento a 3 mesi dell'intervallo di sorveglianza non comporta vantaggi rispetto al programma semestrale in termini di: a) incidenza cumulativa di HCC diagnosticato a dimensioni ≤ 3 cm o ≤ 2 cm; b) accesso ai trattamenti; c) mortalità da cause epatiche. (36) Nello stesso studio, l'incidenza cumulativa quinquennale di HCC non è risultata diversa nei due gruppi, mentre quella delle lesioni focali epatiche in genere era superiore nel gruppo sorvegliato ogni 3 mesi. Tale squilibrio suggerisce che il costo necessario per diagnosticare un HCC è stato maggiore utilizzando la sorveglianza trimestrale. 4) Le analisi di costo/efficacia farebbero preferire un programma semestrale nel paziente con cirrosi, indipendentemente dall'eziologia (37). Tuttavia, poiché il rapporto costo-efficacia è fondamentalmente influenzato da due fattori - il beneficio prognostico ottenibile con la sorveglianza e l'incidenza della malattia - ciò potrebbe suggerire di adottare anche scelte "personalizzate" sulle caratteristiche individuali del paziente. Uno studio di modellistica, basato sui dati retrospettivi del registro ITA.LI.CA (in cui la sorveglianza semestrale offriva un vantaggio di sopravvivenza a 5 anni del 40% rispetto a quella annuale) indicherebbe che nei soggetti con una incidenza annuale di HCC inferiore a 3.2% il programma annuale ha un migliore rapporto costo/efficacia. (38)
KLCSG	Intervallo non definito	
JSH	L'intervallo di sorveglianza dovrebbe essere di 3-6 mesi	
EASL CASL AIOM AISF	L'intervallo semestrale non deve essere accorciato nei pazienti a più alto rischio di sviluppo di HCC.	Il "length bias" (tendenza ad identificare più facilmente tumori a lenta crescita rispetto a quelli ad accrescimento rapido) affligge ogni programma di sorveglianza. L'impatto di questo <i>bias</i> è tanto maggiore quanto più lungo è l'intervallo di sorveglianza. Ciò suggerirebbe l'utilità di accorciare l'intervallo nei pazienti che svilupperanno una neoplasia a crescita rapida. Tuttavia, ciò non è possibile in quanto l'aggressività di una futura neoplasia non è prevedibile a priori e, comunque, non correla con l'entità del rischio oncologico. L'accorciamento dell'intervallo potrebbe essere deciso nel singolo paziente sulla scorta del suo rischio oncologico per un altro motivo, in quanto l'incidenza della malattia condiziona il costo-efficacia della sorveglianza: tanto maggiore è l'incidenza, tanto migliore è il rapporto
KLCSG	Argomento non specificamente trattato	
JSH	Adottare un intervallo di 3-4 mesi nei soggetti a rischio molto elevato (cirrotici con infezione virale) e di 6 mesi per quelli a rischio alto	

	(epatite cronica HBV ed HCV e cirrosi non virale).	(38).Pertanto, l'accorciamento dell'intervallo nei pazienti ad <i>altissimo</i> rischio di HCC potrebbe risultare non penalizzante in termini di rapporto costo-efficacia rispetto al programma semestrale. Tuttavia, non esistono studi di confronto fra sorveglianza trimestrale e semestrale del paziente "ad alto rischio oncologico", in merito al rapporto costo/efficacia.
Tutte le linee guida	Ogni nodulo non presente alla precedente ecografia va considerato come un reperto anormale che impone l'attivazione della prevista "politica di richiamo"	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Sorveglianza per HCC)

I pazienti a rischio di sviluppo di HCC (vedi allegato “Pazienti a rischio di HCC”) devono essere sottoposti a sorveglianza per la diagnosi precoce di questo tumore.

I pazienti in lista d’attesa per trapianto di fegato devono essere sottoposti a sorveglianza.

I pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (a ponte) che abbiano eradicato l’infezione HCV e quelli con epatite cronica HBV che hanno ottenuto la negativizzazione della viremia a seguito del trattamento antivirale devono continuare il programma di sorveglianza indicato prima del trattamento.

La sorveglianza dovrebbe essere eseguita con ecografia epatica effettuata con cadenza semestrale. Non vi sono evidenze sufficientemente solide per suggerire di ridurre (a 3 mesi) l’intervallo di sorveglianza nei soggetti a più alto rischio, o di estenderlo (a 1 anno) nei soggetti a rischio più basso.

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

Ogni nuovo nodulo riscontrato in corso di sorveglianza va considerato come un reperto anormale che impone una pronta attivazione della “politica di richiamo”. Si raccomanda che i referti ecografici riportino il grado di esplorabilità del fegato.

In caso di un’insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato, è opportuno acquisire parere presso un centro esperto in neoplasie primitive del fegato per decidere come proseguire la sorveglianza, eventualmente utilizzando anche altre tecniche di imaging (TC o RM con contrasto). Si possono considerare centri esperti quelli in grado di offrire nella propria sede tutte le tecniche diagnostiche e terapeutiche, e con un consolidato gruppo di lavoro multispecialistico (vedi allegato “Composizione team multidisciplinare”).

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

Politica di richiamo per HCC

	POLITICA DI RICHIAMO PER HCC	
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL CASL AIOM KLCSG AISF	La “politica di richiamo” diversifica le modalità di gestione e i criteri di caratterizzazione del nodulo in relazione alle sue dimensioni.	La “politica di richiamo” ed i criteri diagnostici in essa previsti sono considerati validi per i pazienti con cirrosi epatica (o con epatite cronica per i quali sia prevista l’indicazione alla sorveglianza) e nei quali il nodulo compaia durante la sorveglianza. Pertanto, si pone il problema di come applicare i criteri diagnostici nei casi in cui la diagnosi di cirrosi (o altra condizioni meritevole di sorveglianza) venga posta contemporaneamente al rilievo di una o più lesioni focali. Le linee guida Giapponesi non differenziano i criteri diagnostici in relazione alla modalità di identificazione del nodulo (sorveglianza o no) e accettano la diagnosi radiologica di HCC anche nel paziente con epatite cronica HBV ed HCV. Questa politica sembra ragionevole ed è stata già adottata anche in Italia dalle raccomandazioni AISF (3)
JSH	Politica di richiamo e i criteri diagnostici non sono condizionati dalle dimensioni del nodulo. Si utilizzano come elementi di diagnosi: a) l’esistenza di un adeguato contesto di rischio (cirrosi o epatite virale cronica); b) le caratteristiche contrastografiche del nodulo; c) valori “soglia” degli oncomarker (AFP, AFP-L3 e PIVKA-II).	
AIOM	La caratterizzazione di un nodulo epatico in un fegato non cirrotico richiede sempre un accertamento istologico.	Nel paziente non cirrotico, la probabilità “a priori” che una lesione nodulare del fegato sia un HCC non è nota con precisione, ma risulta minore rispetto al paziente cirrotico. Inoltre vi sono lesioni benigne, relativamente frequenti su fegato sano, e solo eccezionali su fegato cirrotico, che presentano un pattern contrastografico sovrapponibile.
AISF	Nei pazienti non inclusi nelle categorie a rischio la probabilità a priori che una focalità epatica sia HCC è sconosciuta e la diagnosi finale deve essere istologica	
KLCSG JSH	Noduli <1 cm che presentano un comportamento contrastografico tipico per HCC sono un reperto di crescente riscontro a seguito del miglioramento delle tecniche di diagnosi per immagini. Il mondo asiatico accetta la diagnosi radiologica di HCC anche per queste piccole lesioni.	La probabilità “a priori” che una lesione nodulare sia un HCC è proporzionale alle sue dimensioni ed è bassa per noduli <1 cm, sebbene questo dato non sia mai stato validato specificamente in casistiche di noduli divenuti visibili all’ <i>imaging</i> ma derivi piuttosto da casistiche anatomopatologiche su fegati espuntati. Inoltre, anche qualora presentassero caratteristiche di malignità, questi piccoli noduli non sono in genere dotati di un supporto vascolare neoangiogenico “maturo” (a prevalente quota arteriosa con perdita della componente portale), risultando quindi atipici in fase contrastografica, condizione che rende inconclusivi gli studi di <i>imaging</i> . Inoltre, la biopsia di questi piccoli noduli è gravata da un significativo numero di risultati falsi negativi per la difficoltà di campionamento (bersaglio piccolo) e di interpretazione del dato
KLCSG	E’ opportuno caratterizzare anche noduli <1 cm nel seguente modo: A. Se l’identificazione della lesione non si accompagna al riscontro di un’alfa-fetoproteina in crescita progressiva, effettuare un accertamento istologico;	

	B. In caso di elevazione progressiva dell'alfa-fetoproteina (con attività della malattia epatica sotto controllo) si può utilizzare la diagnosi non invasiva: aspetto "tipico" in 2 tecniche d'imaging [TC e RM]), riservando la biopsia ai casi con reperti contrastografici discordanti.	istologico (tumori ben differenziati), con un esito che potrebbe erroneamente indurre a non attivare una vigilanza attenta con follow-up trimestrale. Infine, anche in caso di malignità, non esistono studi che abbiano indagato se sia vantaggioso diagnosticare e trattare i noduli in fase estremamente precoce (cioè <10 mm) piuttosto che quando questi siano cresciuti ad almeno 10 mm in corso di uno stretto follow-up. Pertanto non si sono elementi sufficienti per raccomandare l'inizio di una politica di richiamo con tecniche contrastografiche per noduli subcentimetrici.
EASL CASL AIOM AISF	L'AFP non dovrebbe essere utilizzata come test "diagnostico" per l'HCC, in quanto una sua elevazione può essere osservata anche in condizioni non neoplastiche e altre condizioni neoplastiche.	Non sono a oggi disponibili schemi validati per una politica di richiamo basata sugli indicatori sierici di rischio oncologico.
JSH	Fra i criteri diagnostici possono essere utilizzati anche valori elevati degli oncomarker (AFP ≥ 200 ng/mL, AFP-L3 $> 15\%$ e PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL).	L'uso dei marcatori diagnostici sierici in assenza di un pattern di <i>imaging</i> tipico è soggetto al rischio di falsi positivi per HCC, specie quando gli enzimi di citonerosi epatica sono molto alterati (es. transaminasi > 5 volte la norma) e non dovrebbero sostituire l'accertamento biotico. Inoltre l'affidabilità diagnostica di tali marcatori in assenza di un pattern tipico di <i>imaging</i> non è mai stato oggetto di indagine. In particolare, le indicazioni in merito emanate dalla <i>Japanese Society of Hepatology</i> derivano dai criteri di accuratezza desunti da casistiche di noduli epatici che non comprendevano solo noduli atipici all' <i>imaging</i> , indebolendo la forza della raccomandazione. Pertanto, gli <i>oncomarkers</i> possono al più indicare il livello di rischio di sviluppo di HCC, ma non modificano la modalità di sorveglianza e le politiche di richiamo. Una volta diagnosticato un HCC gli <i>oncomarkers</i> sono invece strumenti utili ai fini prognostici.
KLCSG	Una limitazione dell'esposizione alle radiazioni non è considerata un elemento sufficiente per condizionare l'impiego della TC per la <i>diagnosi, stadiazione e risposta alla terapia</i> dell'HCC, in quanto si tratta di indagine essenziale per la gestione di questa patologia.	E' stato documentato un aumento del rischio oncologico a seguito di un'esposizione acuta a 10–50 mSv di radiazioni (sopravvissuti di Hiroshima) o all'esposizione professionale protratta a 50–100 mSv (39-42). Il rischio di cancro aumenta in modo progressivo e non-lineare con l'entità della radioesposizione, ma non è possibile identificare una "dose soglia" di sicurezza (43, 44). La dose cui si è esposti per una TC quadrefasica è 20–30 mSv. Le raccomandazioni dell'ICRP (<i>International Commission on Radiological Protection</i>) 2007, ritengono che una limitazione nell'impiego della TC, riducendo le potenzialità gestionali del paziente neoplastico, provocherebbe più danno che beneficio (45). Va quindi data particolare rilevanza a un <i>corretto e giustificato</i> utilizzo della TC, piuttosto che alla ottimizzazione della protezione dal rischio radioattivo.

EASL CASL AIOM Punto non analizzato da KLCSG e JSH	La biopsia di un piccolo nodulo deve essere valutata da un anatomo-patologo esperto nella diagnostica delle lesioni focali epatiche, e la valutazione deve avvalersi, se necessario, dei marcatori tissutali disponibili per migliorare l'accuratezza diagnostica.	Si conferma l'importanza di un anatomopatologo esperto, anche perché il potenziale diagnostico aggiuntivo dei marcatori istologici non è stato ancora validato nell'ambito di quadri istologici di incerta interpretazione derivanti da noduli atipici. Infatti, l'unico studio di validazione (46) non ha confermato un valore di tali marcatori aggiuntivi in questo specifico contesto. Il materiale deve essere ottenuto, salvo documentate controindicazioni, come biopsia per esame istologico e non puramente citologico, particolarmente nel caso di piccoli noduli, in quanto la differenziazione tra nodulo displastico e HCC ben differenziato risulta molto difficile o impossibile sul materiale citologico
EASL CASL AIOM Punto non analizzato da KLCSG e JSH	Se la biopsia è negativa per HCC, la lesione deve essere seguita con sorveglianza trimestrale o semestrale. Se la lesione cresce, ma resta atipica per HCC, ripetere biopsia.	La strategia da seguire di fronte ad una biopsia non diagnostica per HCC deve considerare gli aspetti dell'<i>imaging</i> che hanno portato alla biopsia stessa e le prospettive terapeutiche in caso di diagnosi di HCC. Tale strategia può pertanto comprendere l'immediato ricorso ad un ulteriore tentativo biottico, stante il noto rischio di falsi negativi della prima biopsia (fino a un terzo di casi) (47) oppure un programma di <i>follow-up</i>. Nessuna linea guida pone specifiche indicazioni sull'intervallo di <i>follow-up</i> ravvicinato. Tuttavia, quanto più alto è il rischio che la biopsia possa avere prodotto un risultato falso negativo sulla base dell'<i>imaging</i>, tanto più si dovrà ricorrere alla ripetizione dell'accertamento istologico oppure a uno stretto <i>follow-up</i> (trimestrale). Al fine di valutare il rischio di falsi negativi, si può considerare che diversi aspetti dell'<i>imaging</i> possono fornire indicazioni riguardo all'intensità, da moderato a forte, del sospetto di trovarsi in presenza di un HCC, come recentemente riportato dalla classificazione LI-RADS dell'<i>American College of Radiology</i> (http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS) o dalla linee guida della Federazione Mondiale ed Europea delle Società di Ultrasonologia (48). Infine, va sottolineato che un campionamento biottico che deponga per la presenza di nodulo rigenerativo con displasia ad alto grado è ad alto rischio di fornire un risultato falsamente negativo se riferito all'intero nodulo, particolarmente quando l'<i>imaging</i> ha mostrato la presenza di ipervascolarizzazione in fase arteriosa (47).

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Politica di richiamo per HCC)

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

In caso di riscontro di un nodulo epatico al di fuori della sorveglianza ecografica dei pazienti a rischio di HCC, si ritiene che si possano adottare i criteri di richiamo e di diagnosi utilizzabili per le lesioni rilevate dalla sorveglianza, purché il paziente appartenga a una delle categorie a elevato rischio di HCC elencate nella scheda dedicata in allegato “Pazienti a rischio di HCC”.

Nel caso di riscontro ecografico di un nodulo < 10 mmsi raccomanda di intensificare il programma di sorveglianza, adottando un intervallo trimestrale, senza effettuare necessariamente tecniche diagnostiche con mezzo di contrasto per caratterizzarne la natura, stante: a) la relativamente bassa probabilità di malignità delle lesioni subcentimetriche; b) la scarsa accuratezza diagnostica delle tecniche di imaging per tali noduli; c) la mancanza di evidenze riguardo a un vantaggio prognostico di un trattamento eseguito quando la dimensione dell'HCC è subcentimetrica rispetto a quanto ottenibile con una politica di sorveglianza intensificata e con la caratterizzazione del nodulo quando raggiunge almeno il centimetro. Possibili eccezioni - da valutare caso per caso e in modo multidisciplinare - alla sorveglianza intensificata sono rappresentate dalla presenza di: a) un nodulo adiacente ad un vaso portale o sovraepatico o a un ramo biliare, considerato che, in caso di malignità, una sua crescita dimensionale, anche modesta, potrebbe esitare in un'invasione vascolare o biliare; b) un nodulo comparso in un paziente trattato per HCC, stante l'alta probabilità di malignità di queste lesioni. In tali contesti appare consigliabile procedere direttamente a un tentativo di caratterizzazione e, ove indicato, al trattamento.

I noduli subcentimetrici identificati in pazienti già trattati per HCC e che presentano all'*imaging* le caratteristiche contrastografiche (qualora effettuata indagine con contrasto nel follow up) indicative di HCC, possono essere considerati tali (cioè HCC). Lo stesso vale per le lesioni subcentimetriche con caratteristiche contrastografiche tipiche riscontrate durante stadiazione/caratterizzazione di un nodulo > 10 mm con TC o RM.

TC, RM e CEUS sono tecniche idonee a porre diagnosi di HCC nel paziente a rischio, quando la lesione presenti comportamento contrastografico tipico (*wash-in globale* arterioso e *wash-out* venoso/tardivo, come descritto nell'allegato sulle “caratteristiche contrastografiche delle lesioni”). Le indagini radiologiche dovranno essere eseguite secondo criteri di qualità riportati nelle Schede Tecniche

di esecuzione di TC e RM e refertate in modo dettagliato e chiaro per il clinico richiedente (vedi allegato sulla “Guida alla refertazione”).

La CEUS offre il vantaggio di poter esprimere un giudizio sulla malignità del nodulo in modo poco costoso e già al momento della sua iniziale identificazione ecografica, ma solo TC ed RM sono adeguate per la stadiazione *intraepatica* della malattia e solo la TC per una stadiazione estesa ai distretti extraaddominali. Pertanto, TC ed RM (ma non la CEUS) permettono di ottenere la stadiazione necessaria per stabilire una corretta scelta terapeutica.

Per lo studio completo (caratterizzazione e stadiazione locoregionale) di una lesione focale epatica, la RM del fegato è preferibile alla TC (purchè si preveda una adeguata capacità di collaborazione del paziente) quando è opportuno disporre della massima precisione possibile di stadiazione intraepatica, come nell’ipotesi di un tumore potenzialmente aggredibile con le terapie curative (chirurgiche o ablative). La RM ha infatti una lievemente maggiore accuratezza diagnostica per le lesioni epatiche <20 mm (vedi sezione diagnosi HCC). La TC è invece preferibile nello studio dei pazienti che, all’indagine ecografica, presentino un tumore di grosse dimensioni e/o un’invasione vascolare/biliare, nei quali la probabilità di localizzazioni extraepatiche è più elevata e pertanto la stadiazione non possa prescindere dallo studio dei distretti extraepatici ed extraaddominali.

Qualora le tecniche di *imaging* non siano risultate conclusive e quindi il paziente sia stato sottoposto a biopsia che, però, abbia fornito un reperto anatomopatologico non coerente con l’aspetto di *imaging* (es. macronodulo istologicamente senza displasia, ma con ipervascularizzazione in fase arteriosa e/o con assenza di segnale in fase epatobiliare), si suggerisce di ripetere l’accertamento istologico. Se la seconda biopsia non viene eseguita, si raccomanda di attivare una sorveglianza ecografica (o con tecnica di immagine che abbia visualizzato la lesione) trimestrale. Va prevista una sorveglianza trimestrale anche in caso di negatività della seconda biopsia.

In caso di crescita dimensionale e/o cambio dell’ecogenicità del nodulo al controllo d’immagine trimestrale andrà riattivata la procedura di richiamo. In caso di stabilità per almeno un anno si può tornare a una sorveglianza ecografica standard.

Diagnosi di HCC

	DIAGNOSI DI HCC	
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL CASL AIOM	In caso di riscontro di una nuova lesione focale solida <1 cm, va attivata una sorveglianza ecografica trimestrale. Se la lesione cresce a ≥10mm si procede come da schema proposto per tali noduli. Se la lesione non cresce nei successivi 2 anni, si ritorna alla sorveglianza semestrale.	Come specificato nel capitolo della Sorveglianza nel caso di un nodulo <10 mm, non si ritiene necessario effettuare regolarmente tecniche diagnostiche con mezzo di contrasto, stante: a) la bassa probabilità di malignità; b) la scarsa accuratezza diagnostica complessiva delle tecniche di imaging per noduli millimetrici; c) la mancanza di evidenze riguardo al miglioramento della prognosi se il trattamento viene eseguito quando la dimensione dell'HCC è subcentimetrica rispetto a una politica di sorveglianza intensificata. Non vi sono evidenze sul tempo necessario per tornare a una sorveglianza semestrale in caso di totale stabilità di un nodulo subcentimetrico. Si ritiene pertanto che, in caso di assoluta stabilità, l'intervallo di tempo dopo il quale è suggerito ritornare a una sorveglianza standard possa essere abbreviato da 2 anni a 1 anno.
EASL	In caso di noduli tra 1 e 2 cm è consigliato eseguire TC o RM quadrafasica, se in centri di eccellenza, mentre è consigliato eseguire sia TC che RM in centri con livelli di competenza inferiori o tecnologicamente meno performanti. In caso di wash-in arterioso e wash-out venoso/tardivo si assume diagnosi di HCC certa. In caso di enhancement (=segnala contrastografico) non tipico bisogna procedere alla biopsia La biopsia va ripetuta se non conclusiva o se il nodulo cresce o cambia pattern di enhancement durante il follow-up. Si sottolinea la necessità di un anatomopatologo esperto Se noduli >2 cm eseguire una sola metodica di II livello (TC o RM quadrafasica). Se enhancement non tipico : biopsia Controverso l'uso della CEUS. Anche secondo KLCSSG una o due tecniche di imaging sono consigliate per lo studio di noduli >1cm se centri di eccellenza, mentre nei centri non di eccellenza due o più metodiche vengono raccomandate	I criteri diagnostici sono in generale accettabili. Non sembra però opportuno distinguere il numero di metodiche sulla base del livello dei centri in quanto non sono chiari i criteri di classificazione. Inoltre nelle linee guida EASL non viene chiarito se nei centri non di eccellenza entrambe le metodiche debbano essere tipiche per raggiungere una diagnosi o comunque ne basti sempre solamente una. Seppure i noduli di dimensioni superiori ai 20 mm abbiano maggiori probabilità di essere maligni rispetto ai noduli tra 10 e 20 mm, non sembra utile adottare criteri diagnostici diversi a seconda delle dimensioni al di sopra di 10 mm. Qualora un nodulo presenti un comportamento contrastografico tipico per HCC e sia insorto in un soggetto a rischio di sviluppo di questo tumore, l'acquisizione delle stesse caratteristiche contrastografiche in una seconda indagine risulta superflua e non costo-efficace. Non viene neppure condivisa l'esclusione completa della CEUS dal percorso diagnostico in quanto i dati di letteratura dimostrano una elevata accuratezza della metodica per la diagnosi di HCC (superiore anche alla biopsia per piccoli noduli) (47, 49) sia perché l'uso di informazioni aggiuntive fornite dal pattern contrastografico permettono di suggerire quali noduli siano sospetti per tumore non epatocellulare (50, 51) e quindi di ridurre a livelli trascurabili il rischio di diagnosi erronea di CCC per HCC. Tali caratteristiche sono chiaramente illustrate nel sistema di classificazione dei noduli a rischio di HCC dell' <i>American College of Radiology</i> denominato CEUS LI RADS, disponibile online su http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS

CASL AIOM KLCSG	In caso di riscontro ecografico di lesione focale solida ≥ 1 cm, senza distinzione tra 1 e 2 cm, va effettuato uno studio con TC quadrifasica o RM multifasica. Se la lesione presenta un aspetto contrastografico vascolare tipico (wash-in arterioso, seguito da wash-out portale o tardivo) la lesione deve essere trattata come HCC. Se l'aspetto vascolare non è tipico, effettuare un secondo studio contrastografico con metodica radiologica alternativa, oppure eseguire una biopsia della lesione. Non sono specificati i requisiti minimi delle apparecchiature e requisiti minimi tecnici.	Le tecniche di <i>imaging</i> contrastografiche (CEUS TC ed RM) hanno capacità di porre diagnosi di HCC in caso di riscontro di lesione focale solida con <i>enhancement</i> globale della lesione in fase arteriosa seguito da <i>wash-out</i> in fase venosa e/o tardiva. L'ecografia con mezzo di contrasto di seconda generazione (Sonovue®) (CEUS) ha un'ottima capacità di documentare la presenza di <i>wash-in</i> nel nodulo identificato dalla sorveglianza ecografica, almeno comparabile a quella di TC ed RM nei noduli di buona esplorabilità ecografica (47, 49, 52), mentre è inferiore a tali due tecniche per la sensibilità del riscontro del <i>wash-out</i> (49) presumibilmente in relazione alla diversa farmacocinetica dei mezzi di contrasto. Rispetto alla TC e alla RM, la CEUS ha pertanto una più bassa accuratezza complessiva per un minor tasso di riscontro del <i>pattern</i> tipico inclusivo di <i>wash-out</i>. A fronte di ciò la CEUS è a minor rischio della TC di caratterizzare erroneamente come noduli di HCC le piccole aree focali ipervascolarizzate in quanto lo studio contrastografico viene eseguito su un nodulo precedentemente identificato dallo studio basale. Inoltre, adottando i criteri convenzionali di diagnosi di HCC (<i>wash-in</i> seguito da <i>wash-out</i> a prescindere da tempistica ed intensità del <i>wash-out</i>) la CEUS ha un rischio, seppure globalmente piccolo (1-2% dei noduli), di errata diagnosi differenziale con il colangiocarcinoma intraepatico (CCC). Alla CEUS sia CCC che HCC mostrano <i>wash-out</i> in fase tardiva, mentre con TC e RM il CCC presenta invece in fase venosa e tardiva progressivo <i>enhancement</i>, per lo più centrale (53, 54). Questa differenza è attribuibile al fatto che i mezzi di contrasto per TC e RM hanno anche una fase interstiziale, durante la quale le componenti fibrose o con degenerazione desmoplastica tendono a trattenere e accumulare più lungo il contrasto (55) e quindi a presentare <i>enhancement</i> tardivo. Tale accumulo tardivo è considerato caratteristico del CCC, ma si può osservare anche in alcune lesioni benigne (56-58) e dunque permette di proporre una diagnosi di probabilità di CCC ma non di certezza. Pertanto non essendo presente il segno tipico della malignità, ovvero il <i>wash-out</i> tardivo, le lesioni andrebbero sottoposte a biopsia, perlomeno una volta escluso il sospetto di angioma.
CASL	Accettano la CEUS come indagine di primo livello con accuratezza pari a TC e RM Sottolineano l'importanza della refertazione secondo raccomandazioni LI RADS dell'American College of Radiology per TC e RM	
AIOM	La CEUS non è considerato come primo esame per il ruolo ancora controverso di tale metodica, ma è citata come tecnica di conferma in caso di noduli con <i>enhancement</i> non tipico al primo esame. Viene sottolineato che l'inquadramento diagnostico radiologico deve essere effettuato da personale esperto inserito in un team multidisciplinare	
KLCSG	In caso di incremento dei livelli sierici di AFP consigliato approfondimento con 2 indagini di imaging II livello tra TC, RM, RM con mdc epatospecifico Primovist; se <i>enhancement</i> tipico in ambedue le indagini diagnosi di HCC, se non vi è incremento dell'AFP o <i>enhancement</i> non tipico = biopsia o follow up	Il mezzo di contrasto ecografico, con distribuzione solo intravascolare, non presenta tale accumulo tardivo, ma anzi mostra piuttosto un rapido <i>wash-out</i> nelle zone desmoplastiche. Pertanto la CEUS mostra elevata accuratezza nel caratterizzare tali noduli come maligni (54, 59-62) senza tuttavia poterne distinguere la diversa natura cellulare in assenza di criteri aggiuntivi. Tali criteri aggiuntivi, suggestivi di malignità non epatocellulare, sono una rapida dismissione del contrasto, con comparsa di <i>wash-out</i> entro 60 secondi (50, 51) e una intensità di <i>wash-out</i> molto marcata, tale da rendere la lesione quasi priva di contrasto in fase tardiva, il cui giudizio rimane però sostanzialmente soggettivo. Essi erano già stati adottati dalle raccomandazioni AISF del 2013 (3) e sono stati ora inclusi nei criteri LI-RADS per la CEUS dell'American College of Radiology (http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS).
JSH	Qualsiasi nodulo riscontrato alla ecografia di sorveglianza va studiato con TC o RM con mdc o CEUS senza distinzioni in base alla dimensione del nodulo. Se si documenta <i>enhancement</i> arterioso e washout venoso	Alcuni aspetti critici della diagnosi differenziale tra HCC e CCC si sono riscontrati anche nello studio

	si assume diagnosi di HCC Se la lesione non mostra iperenhancement arterioso ed il diametro < 1.5 cm si consiglia stretto follow up; se la lesione è > 1.5 cm si prosegue con ulteriore tecnica di imaging (test opzionale: RM o CEUS con mdc con fase postvascolare). Vengono indicati i requisiti minimi delle apparecchiature e degli esami I rischi di esposizione a radiazioni connessi alla esecuzione di TC vengono considerati irrilevanti nel rapporto costo/beneficio	con RM con mdc epatobiliare Gd-EOB-DTPA a causa della sua scarsa diffusibilità interstiziale e prevalente e rapida captazione epatocitaria ed escrezione biliare. Con questo mdc, rispetto ad altri mdc a base di gadolinio, da un lato è presente ipointensità in fase epatospecifica, che suggerisce (seppure non in modo specifico) una condizione di malignità, ma dall'altro lato più frequentemente il nodulo di CCCdiviene ipointenso già in fase tardiva, senza quindi la semeiotica "classica" del CCCdell'enhancement tardivo e piuttosto assumendo un aspetto di wash-out, divenendo quindi difficilmente differenziabile dal nodulo di HCC (63). Va tuttavia sottolineato che tali dati sono stati dimostrati non specificamente nei CCC su cirrosi. TC e RM non sono tuttavia equivalenti. La RM ha in letteratura una maggiore sensibilità e specificità sia nella identificazione che nella caratterizzazione delle lesioni, soprattutto di quelle piccole (64) e permette di definire meglio la natura di noduli con comportamento contrastografico "non tipico" e quindi il tasso di probabilità che si tratti di un HCC, tramite i criteri ancillari di malignità ovvero il segnale nelle sequenze T2 pesate, T1 in fase e in opposizione di fase e nella fase epatobiliare (65). Tuttavia si ritiene che al momento l'evidenza di letteratura non sia sufficiente per adottare questi criteri al fine di portare alla diagnosi di HCC in assenza dell'aspetto contrastografico tipico. Ciononostante l'utilizzo del mdc epatobiliare è da considerarsi molto utile perché fornisce un dato semeiotico-funzionale importante: il segnale ipointenso in fase epatobiliare è determinato dalla mancanza nel nodulo di epatociti in grado di metabolizzare il mdc e dunque con un deficit funzionale. Questo dato migliora le performance della metodica RM, alla stregua del segnale nelle sequenze T1 in e out phase, T2 e DWI, (66-68) soprattutto a classificare come molto sospetti dei noduli con comportamento dell'enhancement non tipico ed eventualmente a riconoscere noduli molto piccoli con caratteristiche HCC anche tipiche, ma il cui riconoscimento potesse essere sfuggito nelle sole sequenze vascolari (in quanto in fase epatobiliare la loro differenza di intensità di segnale rispetto al parenchima può diventare molto più evidente) (69) Il tasso di probabilità che una lesione focale senza i criteri vascolari tipici sia un HCC è stato recentemente graduato in nullo (LR1), basso (LR2), intermedio (LR3) o elevato (LR4) dall'American College of Radiology secondo il sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting And Data System) http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS sulla base dei diversi aspetti contrastografici mostrati dalla lesione. Tuttavia tale classificazione non è ancora stata sufficientemente validata esternamente e quindi non permette di evitare una biopsia del nodulo al di fuori del riscontro di lesioni certamente benigne (esempio: angioma, cisti semplice, area di diversa distribuzione di grasso).
--	---	---

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Diagnosi di HCC)

E' possibile porre diagnosi non invasiva di HCC in presenza di un aspetto contrastografico tipico, caratterizzato da ipervascolarizzazione in fase arteriosa seguita da *wash-out* in fase venosa, alla TC, RM o CEUS (vedi allegato schede tecniche "Caratteristiche contrastografiche delle lesioni alle tecniche di imaging"). Tali aspetti contrastografici riflettono l'evoluzione neoangiogenetica della trasformazione maligna dell'HCC.

La diagnosi non istologica può venire formulata solo nei pazienti a rischio, come riportato nella sezione sulla Sorveglianza, a prescindere dalla dimensioni del nodulo, anche se si raccomanda di iniziare la strategia di richiamo solo per noduli di almeno 10 mm, come descritto nella sezione sulla Strategia di Richiamo.

Rispetto alle possibilità di cui sopra, vanno tuttavia formulate le seguenti specificazioni: quando l'aspetto contrastografico tipico è rilevato da TC o RM, la diagnosi di HCC viene considerata sicura. Invece, l'aspetto di ipervascolarizzazione arteriosa seguita dal *wash-out* alla CEUS va considerato diagnostico di malignità, ma la diagnosi di HCC può essere posta solo quando il *wash-out* non è particolarmente precoce (cioè non compare prima di 60 secondi dall'iniezione del contrasto) e marcato (cioè la lesione non diventa completamente ecopriva). In presenza di tali caratteristiche, va considerata anche l'ipotesi di una lesione maligna con altra componente cellulare, più comunemente colangiocellulare, la cui diagnosi richiede una conferma istologica.

L'uso di mezzi di contrasto ad escrezione epatobiliare in RM non aggiunge elementi di caratterizzazione che permettano di formulare una diagnosi di HCC che prescindano dai criteri vascolari standard. Tuttavia, il loro utilizzo è ritenuto molto utile in quanto l'assenza di segnale in fase "epatobiliare" fornisce un contributo alla diagnosi di HCC, particolarmente in presenza di aspetti contrastografici molto tenui, pertanto più a rischio di sfuggire alla identificazione, o non tipici nelle fasi vascolari.

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

La presenza di artefatti va segnalata e le immagini chiave vanno salvate ed allegate alla documentazione (vedi allegato su "Guida alla refertazione").

L'importanza di una corretta refertazione è tale da suggerire l'uso di una "*check-list*" standardizzata (vedi allegato "Guida alla refertazione") per le informazioni fondamentali da fornire.

L'ordine con cui eseguire le tecniche di diagnosi per immagini (TC, RM, CEUS) è dettato da alcune considerazioni riportate nella sezione Strategia di Richiamo e nella sezione di Stadiazione, che tengono conto delle caratteristiche del paziente, della rapidità di accesso alla metodica e dell'opportunità di procedere non solo alla caratterizzazione della lesione ma anche alla stadiazione di malattia.

I requisiti tecnologici minimi ed i criteri di correttezza per l'esecuzione di TC ed RM sono riportati nelle schede in allegato (Scheda tecnica sulla esecuzione di TC o di RM).

Qualora una lesione non mostri le caratteristiche di sicura benignità (quali ad esempio un angioma tipico alla RM, cisti semplice o area di risparmio da steatosi tipica) ma neppure quelle tipiche dell'HCC alle diverse tecniche di immagine, diventa indicata una valutazione istologica con biopsia (il semplice prelievo citologico è insoddisfacente in questo contesto). Nel caso in cui la biopsia non sia effettuabile o risulti inconclusiva, andrà previsto uno stretto monitoraggio (trimestrale) con tecniche di immagine contrastografica per almeno 12 mesi.

BIOPSIA EPATICA

BIOPSIA EPATICA		
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL	Indicazioni: - Tutti i noduli che si sviluppano in fegato non cirrotico non inequivocabilmente di natura angiomatosa o cistica - Tutti i noduli con imaging non conclusivo o atipico - Per noduli tra 1 e 2 cm la biopsia è indicata se due tecniche di imaging sono dubbie, per noduli >2 cm dopo una sola tecnica con risultato non indicativo. La sensibilità della metodica dipende dalla sede e dalle dimensioni della lesione e varia dal 70 al 90%. La specificità è elevatissima. I marcatori tissutali (es. l'immunoistochimica per GPC3) possono aumentare l'accuratezza della diagnosi istologica.	La raccolta di campioni di tessuto è anche utile per consentire la costituzione di bio-banche che permettano studi volti al miglioramento delle capacità prognostiche e alla personalizzazione della terapia (medicina di precisione).
CASL	La biopsia va eseguita nei noduli >1 cm se sia TC che RM non dimostrano aspetti tipici. E' consigliato l'immunoistochimica per differenziare i noduli con displasia di alto grado dall'HCC.	La <i>consensus</i> non riporta particolari osservazioni sulla biopsia epatica.
AIOM	In caso di mancanza di wash-in arterioso e wash-out di noduli di > 1 cm ad una prima indagine (RM/TC/CEUS) va eseguita una seconda tecnica contrastografica o si può decidere di procedere direttamente alla biopsia. Una biopsia negativa per malignità, specialmente se l'esame istologico evidenzia displasia, non la esclude e si suggerisce di procedere alla caratterizzazione del nodulo con le tecniche contrastografiche non ancora impiegate.	Il 10-15% dei noduli ≥30 mm e ben il 60-70% dei noduli tra 10 e 20 mm hanno un comportamento contrastografico dubbio o non conclusivo. La maggior parte di questi noduli incidenti nel fegato cirrotico sono sottoposti a biopsia epatica. Le biopsie dovrebbero essere valutate da patologi esperti nel campo delle lesioni focali epatiche, con l'utilizzo di marcatori immunoistochimici (CD34, CK7, GPC3, HSP70) e GS] al fine di aumentare la accuratezza diagnostica.
KLCSG	La biopsia del nodulo in un cirrotico deve essere eseguita: - subito o dopo due tecniche di immagine che abbiano dato risultato dubbio nel caso di noduli <1 cm associati a aumento progressivo dell'AFP; - quando 1 o 2 tecniche di immagine abbiano dato un risultato non conclusivo nei noduli > 1 cm	La diagnosi patologica richiede un campione adeguato, non è sempre fattibile e la sua sensibilità varia dal 65 al 90%. Il rischio di insemminazione di cellule neoplastiche non è del tutto trascurabile. Queste linee guida da un lato allargano l'impiego della biopsia (come pure delle tecniche di immagine) ai noduli <10 mm, dall'altro rivalutano il ruolo dell'AFP nei piccoli noduli, anche se queste lesioni raramente producono marcatori tumorale.

JSH	Le linee guida coreane propongono due diversi algoritmi per i noduli ipervascolari o ipovascolari. Nei primi la biopsia è indicata dopo 2 o più tecniche di immagine (CT/EOB-MRI/SONAZOID-CEUS) con risultato non conclusivo. Nei noduli ipovascolari l'algoritmo è complesso e non riassumibile in breve. Le dimensioni del nodulo comunque non impattano sull'algoritmo.	La <i>Japanese Society of Hepatology</i> non fornisce indicazione specifica sulla biopsia epatica al di là del suo posizionamento nell'algoritmo diagnostico.
AISF	La biopsia è riservata ai noduli che non raggiungono la diagnosi di HCC alle tecniche di immagine e va letta da un patologo esperto di patologia epatica.	
		L'unico studio prospettico che ha misurato il rischio di insemminazione dopo biopsia epatica riporta una percentuale pari a 0% (70). Un precedente studio retrospettivo riportava un rischio dello 0.4% (71), simile a quelli indicato da due recenti casistiche cinesi di >3000 pazienti (0.2%) e > 4000 pazienti (0.5%) (72, 73). Le meta-analisi disponibili forniscono valori più elevati, compresi tra il 2% ed il 3%, ma includono anche studi nei quali sono stati usati aghi di grosso calibro e lesioni di dimensioni >5 cm, anche superficiali (74). Le lesioni da insemminazione della parete addominale lungo il tragitto dell'ago sono facilmente asportabili chirurgicamente e non sembrano influenzare significativamente la prognosi(75), neppure nel paziente trapiantato (76). L'altro rischio associato alla biopsia è il sanguinamento, che risulta molto ridimensionato dalla più recente letteratura, ovviamente purché non si eseguano biopsie con aghi di grosso calibro e/o su lesioni sottoglissoniane(77). Inoltre, recenti studi italiani e cinesi dimostrano una buona capacità della biopsia di precisare il grado di differenziazione di noduli ≤5 cm (78, 79). Infine, stanno comparando in letteratura testimonianze sull'efficacia di alcuni farmaci "a bersaglio molecolare" nei pazienti con HCC che iper-esprime quel determinato bersaglio, come è stato osservato per l'espressione di MET nei soggetti trattati con Tivantinib(80).

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Biopsia epatica)

La biopsia eseguita con aghi di piccolo calibro (20-21G) è associata a un minor rischio di complicazioni, anche se può avere una resa diagnostica inferiore a quella con aghi più grandi (18 o 19G).

Ogni qual volta sia tecnicamente possibile va evitato il campionamento istologico con puntura diretta di lesioni sottocapsulari.

Il preparato istologico deve essere analizzato da un patologo esperto nelle lesioni focali epatiche e che disponga di metodiche di analisi immunoistochimiche in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica nei casi dubbi.

Al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica, soprattutto nei casi presumibilmente più dubbi alle tecniche di immagine, appare ragionevole la esecuzione di un campionamento bioptico all'interno di un nodulo e di uno nel parenchima esterno al nodulo.

La biopsia del nodulo viene suggerita:

- ogni qual volta sia necessario raggiungere una diagnosi di natura di noduli che non dimostrino caratteristiche tipiche alle tecniche di immagine (tipiche per HCC o per lesioni definitivamente benigne, quali cisti semplici, angiomi ed aree di risparmio da steatosi).
- per una definizione del grado di differenziazione tumorale, laddove questo possa determinare modifiche delle scelte terapeutiche

Stadiazione HCC: tecniche di immagine e sistemi prognostici

	STADIAZIONE DI HCC: TECNICHE DI IMMAGINE	
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL	Per la stadiazione viene richiesta RM con mdc o TC quadrifasica con utilizzo di protocolli stabiliti Per pazienti in valutazione o in lista per trapianto lo studio deve includere TC Torace e Scintigrafia ossea	La RM multifasica è superiore alla TC nella stadiazione <i>intraepatica</i> del tumore in relazione al riscontro e caratterizzazione di piccoli HCC(69), ma non consente lo studio del torace nella stessa acquisizione. La TC, invece, permette di estendere lo studio radiologico anche ai distretti extra-addominali e ha una migliore accuratezza diagnostica per l'invasione vascolare. Tuttavia, la minore diffusione di apparecchiature RM tecnicamente adeguate allo studio del fegato e la necessità di maggior collaborazione del paziente nel mantenere l'apnea rispetto alla TC ne limitano l'applicabilità nella pratica clinica.
AIOM	Necessario utilizzare tecnica panoramica: cioè TC o RM . RM con mdc epatobiliare superiore alla TAC per lesioni inferiori a 2 cm da preferirsi quando un ulteriore nodulo può modificare lo stadio dell'HCC. Per la valutazione dell'eventuale interessamento polmonare si può ricorrere a Radiografia standard o TC del torace in base allo stadio e quindi alla probabilità di interessamento extraepatico. TC estesa al torace: tecnica stadiativa di prima scelta in tumore in stadio avanzato	
KLCSG	Per la stadiazione vengono raccomandate TC torace e osso e PET-CT La RM con mdc ad escrezione epatobiliare è superiore alla TC per la identificazione di noduli inferiori a 1 cm	
JSH	Non indica modalità di stadi azione	
CASL	Non indica modalità di stadi azione	
AISF	La stadiazione intraepatica dell'HCC dovrebbe prevedere una RM in tutti i casi in cui il paziente sia un potenziale candidato a trattamento chirurgico o ablativo. La stadiazione completa per HCC dovrebbe includere anche una TC torace nel caso in cui il paziente sia candidato a chirurgia o con HCC oltre i criteri di Milano. In presenza di lesioni singole < a 2 cm la TAC torace non è però obbligatoria. La TC ossea va richiesta solo in presenza di forte sospetto clinico. La Pet-TC non è indicata per l'HCC. Il completamento della stadiazione dovrebbe prevedere anche la definizione del rischio emorragico associato ad ipertensione portale mediante effettuazione di EGDS	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Stadiazione HCC: tecniche di immagine)

In caso di tumore di grandi dimensioni (convenzionalmente oltre i 5 cm, sebbene una soglia precisa non sia a oggi definibile) e/o con invasione vascolare/biliare e/o valori di alfa-fetoproteina marcatamente aumentati (oltre 200 ng/ml) la probabilità di localizzazioni extraepatiche è elevata. In questi casi è sempre necessaria una stadiazione che analizzi i distretti addominale, polmonare e osseo, effettuabile con un'unica indagine TC.

La RM del fegato è invece preferibile alla TC quando è opportuna la massima precisione per la stadiazione intraepatica di un tumore aggredibile con terapie potenzialmente curative (chirurgiche o ablativo) e con basso rischio di diffusione vascolare ed extraepatica, ovvero quando l'identificazione di ulteriori piccoli HCC potrebbe modificare la scelta terapeutica.

La CEUS non ha un ruolo specifico nella stadiazione di malattia, con eccezione per la caratterizzazione della natura neoplastica o meno di una trombosi portale. A tale fine la CEUS è infatti la metodica più accurata, se il distretto interessato è adeguatamente esplorabile con gli ultrasuoni.

L'ecografia intraoperatoria deve sempre precedere la resezione epatica o l'ablazione laparoscopica, al fine di completare la stadiazione intraepatica del paziente sottoposto a tali procedure.

STADIAZIONE DI HCC: CLASSIFICAZIONI PROGNOSTICHE		
	Raccomandazioni originali delle varie linee guida	Commenti
EASL	- I sistemi di stadiazione per HCC debbono definire la predizione degli esiti e l'allocazione terapeutica. Essi debbono facilitare lo scambio di informazioni, la definizione della prognosi e il disegno delle sperimentazioni. A motivo della natura dell'HCC, le principali variabili prognostiche rimangono lo stadio tumorale, la funzione epatica ed il "performance status" o condizioni generali. - Il sistema di stadiazione BCLC (Vedi allegato "sistemi di valutazione prognostica e stadiazione") è raccomandato per la definizione della prognosi e l'allocazione terapeutica. Questo sistema di stadiazione può essere applicato alla maggioranza dei pazienti con HCC una volta che alcune considerazioni (possibilità di trapianto di fegato) siano state applicate ad alcune sottopopolazioni speciali. - Altri sistemi di stadiazione non sono raccomandati nella pratica clinica né da soli né in combinazione con la stadiazione BCLC. - Nessuna classificazione molecolare dell'HCC basata sulla firma genica o su alterazioni molecolari è ancora pronta per l'applicazione clinica.	Le linee guida che raccomandano l'adozione del BCLC sottolineano, oltre al vantaggio dell'uso delle tre condizioni rilevanti, estensione del tumore, funzione epatica e <i>performance status</i>, anche che la classificazione è stata validata esternamente in differenti condizioni cliniche. (Il Performance Status esprime la capacità di prestazioni delle vita quotidiana dell'individuo. L'ECOG Performance Status è il punteggio utilizzato in campo oncologico secondo i criteri dall' Eastern Cooperative Oncology Group, con scala che va da 0 (prestazioni del tutto normali) a 5 (morte) che in genere è stato adottato per valutare il Performance Status anche nel caso dell'HCC). I limiti del sistema BCLC vengono discussi dalle linee guida AIOM, KASL e AISF, ma non dalle EASL o CASL (queste ultime ricordano la possibilità di una sottostadiazione del tumore intermedio ma ancora come da validare). Le linee guida giapponesi e coreane adottano sistemi da loro sviluppati e non validati nei Paesi Occidentali. Nel complesso, benché molte linee guida cliniche discutano l'adozione di un sistema di stadiazione e <i>score</i> prognostico per i pazienti con HCC, la distinzione concettuale tra i due strumenti (sistema di stadiazione vs punteggio prognostico) resta abbastanza confusa in tutte le linee guida considerate.
CASL	Il sistema di stadiazione BCLC è il preferito in quanto prende in considerazione l'estensione del tumore, la funzione epatica (Child-Pugh score) e il performance status del paziente secondo ECOG ed allo stesso tempo dà raccomandazioni terapeutiche per i diversi stadi basate sull'evidenza scientifica	Se da un lato lo scopo di uno <i>score</i> prognostico è quello di essere un utile strumento per le decisioni riguardo al singolo paziente e per informare il paziente stesso sulle probabilità di sopravvivenza, dall'altro un sistema di stadiazione dovrebbe avere invece il compito di descrivere l'estensione di malattia (che nel caso dell'HCC dovrebbe comprendere anche la severità dell'insufficienza epatica). Questo argomento è discusso all'interno delle Linee Guida Italiane AIOM, che suggeriscono l'utilizzo del CLIP score come strumento prognostico e l'uso del BCLC come algoritmo terapeutico.
AIOM	Prima di ogni trattamento attivo, la prognosi dei pazienti con HCC su fegato cirrotico deve essere valutata con un sistema di stadiazione che tenga conto sia dello stadio tumorale che del grado di disfunzione epatica (es. sistema CLIP o BCLC) (Vedi allegato "sistemi di valutazione prognostica e stadiazione").	L'algoritmo terapeutico del BCLC è stato ed è tuttora largamente utilizzato in quanto, per ogni stadio di malattia, definisce la prima scelta di trattamento. Tuttavia, come già discusso nelle Linee Guida Coreane, tende a fornire raccomandazioni eccessivamente semplificate per le differenti modalità di trattamento. Nella pratica clinica infatti, molti pazienti non possono essere trattati seguendo esattamente l'algoritmo terapeutico del BCLC. Pertanto, a causa dell'eterogeneità dei pazienti appartenenti agli stadi BCLC (in particolar modo gli intermedi e gli avanzati), per alcuni pazienti i trattamenti raccomandati potrebbero rappresentare un sovratrattamento, mentre per altri un sottotrattamento.

KLCSG	Questa linea guida adotta la variante modificata della stadiazione UICC (Union for International Cancer Control) come sistema di stadiazione primario, mentre il sistema BCLC serve come sistema complementare.	Le seguenti considerazioni incluse nelle Linee Guida AISF riassumono le questioni più rilevanti relative all'applicazione dell'algoritmo BCLC nella pratica clinica: -come spiegato nelle Linee Guida Coreane, viene fornita un'unica opzione terapeutica per ogni stadio di malattia, determinando uno scenario fin troppo semplificato; -la mancanza di indicazioni relative a trattamenti di seconda linea o a trattamenti combinati: l'algoritmo è infatti chiaro per quanto riguarda la scelta del trattamento di prima linea ma è deficitario nel fornire informazioni riguardo la gestione dei pazienti già trattati in precedenza; -i pazienti definiti come "stadio intermedio" (BCLC B), rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo in termini di funzione epatica e di numero e dimensioni di noduli tumorali, e tale eterogeneità ha implicazioni importanti non solo in termini prognostici ma anche in termini di scelta terapeutica. Nel dettaglio, la definizione di TACE come trattamento di prima scelta per questa categoria di pazienti risulta un approccio eccessivamente semplificato, in quanto nella reale pratica clinica molti pazienti sono sottoposti ad altri e differenti trattamenti. -l'assegnazione allo stadio avanzato (BCLC C) di tutti i pazienti con <i>Performance Status</i> di 1: seguendo strettamente l'algoritmo BCLC, tutti i pazienti con alcuni sintomi dovrebbero essere considerati in stadio avanzato, precludendo ad essi la possibilità di trattamenti loco-regionali, seppure in diversi pazienti sia difficile distinguere tra sintomi correlati al tumore o alla cirrosi sottostante. In molti casi infatti, nella pratica clinica, il <i>performance status</i> 1 non rappresenta una controindicazione ai trattamenti loco-regionali. In relazione al possibile contributo di AFP alla stadiazione va sottolineato che il dosaggio dell'AFP può fornire utili indicazioni prognostiche (ed è pertanto inserito nel CLIP), soprattutto nei soggetti con valori elevati e in particolari momenti della gestione dell'HCC (valutazione della risposta alle terapie loco-regionali, probabilità di rimozione dalla lista di trapianto) e nei pazienti con valori progressivamente crescenti. Recentemente è stato proposto un nuovo sistema di stadiazione prognostica italiano, validato sin dall'inizio su casistica di Taiwan, che comprende numero e dimensioni dei tumori, punteggio individuale di Child-Pugh e valori di AFP, e che ha dimostrato una efficacia prognostica migliore rispetto ai sistemi BCLC, CLIP e LCSGJ, con ottima stratificazione di sopravvivenza dei diversi stadi (81).
JSH	Il punteggio JIS utilizza sia il TNM che il Child-Pugh modificati secondo LCSGJ = Liver Cancer Study Group of Japan ed è considerato il più utile in Giappone per la stadiazione complessiva dell'HCC. Si prega di notare che il punteggio di Child-Pugh modificato secondo LCSGJ include una diversa soglia della bilirubina e il tasso di ICG al posto del grado di encefalopatia, mentre lo stadio tumorale TNM modificato da LCSGJ prevede tre variabili: tumore singolo vs multiplo, tumore di dimensioni sopra o sotto i 2 cm, presenza o assenza di invasione vascolare.	
AISF	Nonostante alcune limitazioni il sistema di stadiazione BCLC è il preferito in quanto prende in considerazione l'estensione del tumore, la funzione epatica (Child-Pugh score) e il performance status del paziente secondo ECOG. L'inclusione nello stadio avanzato (BCLC C) non dovrebbe essere fatta sulla base del solo PS 1 se l'origine dei sintomi non è chiaramente tumorale L'andamento dell' AFP è un indicatore prognostico di risposta ai trattamenti loco-regionali o sistemici o del rischio di rimozione dalla lista trapianto.	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Stadiazione HCC: classificazioni prognostiche)

Prima di qualsiasi trattamento e indipendentemente da esso, si deve procedere alla valutazione prognostica del paziente. Nel caso di HCC insorto su una cirrosi epatica, si dovrà ricorrere a un sistema prognostico che tenga conto sia della estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica. Inoltre, va considerato lo stato generale del paziente (*performance status*, comorbidità, etc.) e il rischio di emorragia digestiva (valutato mediante una esofago-gastro-duodenoscopia). Sulla base di tali dati il paziente andrà quindi collocato in una classe prognostica.

Ai fini della valutazione prognostica, i sistemi CLIP e BCLC (vedi allegato: “Sistemi di valutazione prognostica e stadiazione”) sono quelli in grado di fornire le migliori performance associate ad una semplicità d’uso.

Il sistema BCLC fornisce anche una precisa indicazione terapeutica per ogni stadio, la cui applicabilità nella pratica clinica è tuttavia molto dibattuta, anche in relazione alla non chiara validazione di applicabilità alle condizioni di recidive rispetto alla prima diagnosi.

Trattamento dell'HCC su fegato non cirrotico

	TRATTAMENTO DELL'HCC SU FEGATO NON CIRROTICO	
	Raccomandazione	Considerazioni generali multisocietarie
EASL	La resezione epatica è il trattamento di scelta nei pazienti con HCC su fegato non cirrotico.	Nessun commento
AISF		
CASL	Argomento non specificamente trattato	Considerazioni aggiuntive: Nei paesi occidentali l'incidenza di HCC è in crescita, principalmente in relazione alla <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD) e alla sindrome metabolica (82-84). Gli HCC legati a sindrome metabolica e NAFLD possono originare in assenza di una cirrosi epatica o di una fibrosi severa(85-87). Tuttavia, in presenza di una sindrome metabolica il parenchima epatico non dovrebbe essere considerato normale: una steatosi moderata-severa è presente sino al 50% dei casi e una steatoepatite non-alcolica (NASH) nel 25% (85, 88, 89). Questi tumori sono spesso diagnosticati in uno stadio avanzato(87-89). Una serie francese ha riportato tassi di morbidità e mortalità postoperatori più elevati dopo resezione epatica nei pazienti con sindrome metabolica rispetto ai pazienti che non ne sono affetti(89). Un recente studio multicentrico italiano ha confermato che i pazienti con HCC e sindrome metabolica hanno elevati tassi di morbidità globale (44%), morbidità severa (20%) e insufficienza epatica (13%), più elevati degli attuali standard dopo chirurgia epatica su fegato sano e simili a quelli dei pazienti con HCC correlato a infezione da HCV(88). A tali risultati contribuiscono anche le comorbidità dei pazienti con sindrome metabolica. Tuttavia, questa maggiore morbidità non corrispondeva ad una maggiore mortalità (1%). La resezione epatica per HCC su sindrome metabolica ha un'ottima efficacia oncologica con eccellenti sopravvivenze a lungo termine (88, 89).
AIOM	Argomento non specificamente trattato	
KLCSG	La resezione chirurgica epatica è la prima opzione terapeutica per l'HCC non associato a cirrosi.	
JSH	Argomento non specificamente trattato	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Trattamento dell'HCC su fegato non cirrotico)

La resezione epatica è il trattamento di scelta per i pazienti affetti da HCC su fegato non cirrotico.

Laddove la resezione epatica non sia eseguibile si seguiranno le indicazioni di trattamento proposte per HCC comparso nel fegato cirrotico. Si segnala tuttavia che l'alcolizzazione percutanea non trova i presupposti di buona efficacia in quanto risulta assente il contorno fibrotico che favorisce l'accumulo dell'alcol all'interno del nodulo.

Resezione chirurgica dell'HCC su cirrosi. Generalità e valutazione della funzione epatica

TRATTAMENTO DI RESEZIONE CHIRURGICA DELL'HCC SU CIRROSI: GENERALITÀ E VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE EPATICA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La resezione epatica è il trattamento di prima linea per i pazienti con HCC singolo e funzionalità epatica preservata, definita come bilirubinemia normale e gradiente venoso pressorio porto-epatico ≤ 10 mmHg o piastrine $\geq 100,000$. L'indicazione alla resezione per i pazienti con ipertensione portale lieve e non candidabili a trapianto di fegato richiede un confronto prospettico con i trattamenti loco-regionali. Le resezioni anatomiche sono raccomandate.	Negli ultimi decenni, la chirurgia resettiva del fegato cirrotico è diventata una pratica sicura, con bassi tassi di mortalità e morbidità ($<3\%$ e $\sim 30\%$, rispettivamente), grazie anche ad un'accurata selezione dei pazienti. Tale selezione deve fondarsi sulla valutazione globale del paziente più che sull'interpretazione dogmatica di singoli parametri. È necessario sviluppare sistemi prognostici multiparametrici che permettano una valutazione personalizzata sia del rischio operatorio sia del beneficio di sopravvivenza atteso.
CASL	I pazienti di stadio BCLC 0 — e alcuni pazienti di stadio BCLC A con lesione singola o sino a 3 lesioni anatomicamente in stretta prossimità (ad esempio satelliti) — possono essere sottoposti a chirurgia resettiva se il fegato residuo alla resezione ha una funzionalità adeguata. La resezione è generalmente riservata a pazienti con un punteggio Child–Pugh fino a 6 (classe A). Vari gruppi hanno utilizzato la presenza di ipertensione portale, iperbilirubinemia o alterata clearance del verde indocianina come marcatori di ridotta funzionalità epatica. La presenza di questi segni perciò rappresenta una controindicazione alla resezione nella maggior parte dei pazienti. La chirurgia nei pazienti in classe B di Child è possibile, ma i tassi di sopravvivenza sono inferiori a quelli ottenibili con il trapianto epatico. Quindi, per questi pazienti il trapianto è un'opzione terapeutica migliore	Valutazione della funzionalità epatica: 1) Tutte le linee guida concordano sulla necessità di selezionare i pazienti cirrotici candidati alla resezione al fine di ottimizzare il risultato di questo trattamento, ma i criteri di selezione non sono universalmente condivisi e quelli proposti dai vari gruppi chirurgici non sono basati su evidenze forti. 2) La classificazione di Child-Pugh continua ad avere un ruolo cruciale ed è globalmente accettata come primo filtro dei candidati. Essa non è però sufficiente per una valutazione conclusiva e sono stati proposti a sua integrazione numerosi altri test. Tra i più importanti ricordiamo il test al verde indocianina(90); lo score MELD; lo score MELD abbinato alla sodiemia serica(91); l'elastografia(92); e lo score colinesterasi-bilirubina(93). Ogni autore ha proposto una <i>flow-chart</i> basata sul test analizzato. Nessun test ha però avuto un'adeguata validazione esterna né ha raggiunto un'ampia diffusione. A oggi, nessuno di questi test può essere raccomandato come standard. 3) I pazienti di classe Child-Pugh B sono abitualmente esclusi dalla chirurgia.
AIOM	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, ma non esclusivamente, in assenza di ipertensione portale.	

	Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B la resezione chirurgica può essere considerata in caso di tumore singolo, senza ipertensione portale clinicamente manifesta, e se è prevista una resezione limitata. In questi casi la funzione epatica dovrebbe essere preliminarmente quantificata mediante la misurazione del tasso di ritenzione del verde indocianina a 15 minuti o con un altro sistema in uso presso un centro esperto. Argomenti aggiuntivi affrontati nel testo: Performance status, comorbidità, score MELD, sodiemia, estensione della resezione	Tuttavia, nelle casistiche chirurgiche più ampie alcuni pazienti di classe B di Child molto selezionati sono stati sottoposti a resezioni epatiche limitate di HCC periferici. Uno studio recente ha dimostrato che pazienti selezionati con modesto incremento della bilirubinemia (fino a 2 mg/dL) e senza ipertensione portale clinicamente significativa, condizioni peraltro estremamente rare nei pazienti Child-Pugh B, possono essere candidati a chirurgia resettiva con buoni risultati(94)
JSH	La chirurgia epatica resettiva è da considerarsi la prima opzione terapeutica per i pazienti affetti da HCC con danno epatico di grado A o B e con tumore singolo. La classificazione Child-Pugh può sostituire i gradi di danno epatico solo in vista di trattamenti non chirurgici.	4) L'approccio laparoscopico/robotico potrebbe parzialmente espandere le indicazioni alla chirurgia epatica in pazienti Child-Pugh B superselezionati grazie alla propria mini-invasività.
AISF	Per pazienti con nodulo solitario e preservata funzione epatica in assenza di ipertensione portale la chirurgia resettiva è il trattamento di scelta. Questo è particolarmente valido per i noduli singoli tra 2 e 5 cm. Per HCC singolo inferiore ai 2 cm resezione chirurgica ed ablazione percutanea, qualora entrambe eseguibili in modo sicuro e corretto, vanno considerate equivalenti in termini di sopravvivenza. In presenza di multinodularità, ipertensione portale, iperbilirubinemia, è indispensabile una decisione terapeutica multidisciplinare. La valutazione dovrà tenere conto del numero e della localizzazione dei noduli, dell'estensione della resezione necessaria per una radicalità e del rischio di scompenso funzionale epatico post-operatorio.	5) La presenza e il grado di ipertensione portale sono spesso correlati con il deterioramento della funzionalità epatica. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che la funzionalità epatica, e non l'ipertensione portale, condiziona i risultati a breve e a lungo termine della chirurgia epatica resettiva (95-101). Quando i pazienti vengono stratificati per la loro riserva funzionale epatica, l'ipertensione portale non è più un fattore predittivo indipendente di morbidità postoperatoria e sopravvivenza. In pazienti con funzionalità epatica preservata e ipertensione portale moderata, resezioni limitate possono essere eseguite con morbidità, mortalità e sopravvivenze simili ai pazienti senza ipertensione portale(94). Una recente meta-analisi ha riaffermato l'impatto prognostico negativo dell'ipertensione portale nel paziente candidato a chirurgia epatica (102). I risultati dell'analisi risentono però di importanti distorsioni metodologiche, quali lo sbilanciamento delle funzionalità epatica dei pazienti con e senza ipertensione portale e la mancanza di una meta-regressione (103). 6) La chirurgia epatica ha ottenuto ottimi risultati nei pazienti anziani, anche cirrotici. L'età avanzata non è più di per sé una controindicazione alla chirurgia. Questo dato è molto rilevante se si considera il numero crescente di pazienti anziani potenzialmente candidati a chirurgia. Resezione anatomica: 1) In considerazione della frequente diffusione portale dell'HCC, gli autori giapponesi propongono l'esecuzione sistematica di una resezione anatomica. Anche se non sono disponibili studi randomizzati, numerosi autori hanno riportato una migliore sopravvivenza globale e un migliore controllo locale di malattia dopo resezione anatomica rispetto a resezione limitata(104-107).

		L'analisi di un'ampia casistica retrospettiva Giapponese (oltre 72000 pazienti) ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza della resezione anatomica rispetto a quella non anatomica, in particolare per HCC di diametro compreso tra i 2 e i 5 cm (Eguchi, 2008 #2457). La superiorità della resezione anatomica non era invece dimostrata per HCC < 2cm (rischio di diffusione portale verosimilmente minimo) o >5 cm (altri fattori condizionano la prognosi). È possibile combinare una chirurgia di risparmio di parenchima con una resezione epatica anatomica grazie alle resezioni subsegmentarie eco-guidate(108, 109)
--	--	--

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Resezione chirurgica dell'HCC su cirrosi: generalità e valutazione della funzione epatica)

La selezione dei pazienti cirrotici candidati a resezione epatica non può basarsi su rigidi parametri, ma su una valutazione globale del paziente che includa *performance status*, comorbidità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione prevista per ottenere una radicalità chirurgica. La notevole complessità di questa valutazione multiparametrica richiede un team multidisciplinare con adeguate competenze.

I pazienti con HCC singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubinemia normale (<1.0 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa hanno la prognosi migliore e sono i candidati ideali alla resezione epatica. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, la cui indicazione andrà decisa sulla scorta di un'accurata valutazione del rapporto rischio (in particolare scompenso e morte) /beneficio (massima radicalità) e delle alternative terapeutiche. In particolare, il tipo e l'estensione della resezione debbono essere accuratamente valutati a fronte del rischio di scompenso epatico postoperatorio. Quando possibile, è preferibile l'esecuzione di una resezione epatica anatomica (segmentectomia o subsegmentectomia). L'approccio laparoscopico è associato ad un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio.

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

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

Numerosi test permettono di affinare la valutazione del paziente potenzialmente idoneo all'intervento. Tali test vanno utilizzati in base alla loro disponibilità e all'esperienza già maturata localmente; ne sono un esempio, punteggio MELD, sodiemia, test di ritenzione del verde indocianina, punteggio colinesterasi-bilirubina, elastografia epatica, misurazione del gradiente pressorio porto-epatico (HVPG=Hepatic Venous Pressure Gradient).

La resezione epatica può essere considerata, nell'ambito di discussione multidisciplinare, anche per un gruppo molto ristretto di pazienti Child-Pugh B, superselezionati, purché la radicalità preveda una limitata rimozione di parenchima.

Resezione chirurgica: tumore singolo

RESEZIONE CHIRURGICA PER HCC: TUMORE SINGOLO		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La resezione epatica è il trattamento di prima linea per i pazienti con HCC singolo e funzionalità epatica preservata.	Le linee guida sono concordi nel considerare il paziente con HCC singolo in primis per la resezione epatica ove possibile. È necessario sottolineare come tale indicazione valga anche per il paziente affetto da HCC di grosse dimensioni(>5 cm). Questa tematica è infatti oggetto di dibattito e confusione nelle linee guida EASL: anche se nel testo gli autori considerano l'opzione chirurgica per i grossi tumori, nell'algoritmo riassuntivo la chirurgia resettiva è raccomandata solo per gli early HCC singoli ("early" è una definizione inadeguata per il grosso HCC) o come alternativa al trapianto (chiaramente controindicato nei grossi HCC). 2) In alternativa alla resezione epatica, è stata proposta la termoablazione con radiofrequenze (RFA) (minore morbidità e degenza più breve). Tuttavia, la sua efficacia è strettamente legata alle dimensioni del tumore: • HCC ≤ 2 cm: I trattamenti interstiziali ottengono eccellenti risultati (110). Sono il trattamento di prima linea se fattibili in sicurezza. • HCC 2.1-3 cm: RFA è un'opzione terapeutica. Anche se tre studi randomizzati hanno dimostrato risultati simili dopo RFTA e resezione epatica (111-113), un'ampia casistica retrospettiva Giapponese(114), uno studio randomizzato (115) e una recente meta-analisi(116) hanno dimostrato una superiorità della chirurgia in termini di controllo locale di malattia e sopravvivenza anche per gli HCC di diametro compreso tra i 2 e i 3 cm. Un recente studio multicentrico Italiano ha raccolto 544 pazienti con HCC singolo ≤3 cm insorto su cirrosi epatica ben compensata(117). I pazienti sottoposti a RFTA (n=298) hanno avuto una sopravvivenza simile a quelli sottoposti a chirurgia (n=246), ma un maggior tasso di recidiva locale. • HCC 3.1-5 cm: RFA è stata proposta, ma il controllo locale di
CASL	I pazienti di stadio BCLC 0 e alcuni pazienti di stadio BCLC A con HCC singolo possono essere sottoposti a chirurgia resettiva se il fegato residuo alla resezione ha una funzionalità adeguata. Considerata la scarsità di donatori, la resezione epatica è preferita al trapianto nei pazienti con funzionalità epatica preservata e senza ipertensione portale significativa. Idealmente, la termoablazione con radiofrequenze (RFTA) dovrebbe essere riservata a piccoli tumori (≤2.5 cm) in pazienti che non sono candidabili a chirurgia per ipertensione portale o disfunzione epatica (classe B di Child-Pugh) e non sono candidabili a trapianto per età o comorbidità. La RFTA è un'alternativa alla chirurgia resettiva in alcuni pazienti, sebbene i tassi di recidiva dopo RFTA siano maggiori rispetto a quelli dopo chirurgia.	
AIOM	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, ma non esclusivamente, in assenza di ipertensione portale. Nel caso di HCC singolo ≤ 2 cm, posizionato in una sede che permetta di prevedere un'applicazione sicura della RFTA, questa tecnica dovrebbe essere preferita alla resezione, in quanto gravata da minori costi diretti, tempi di ricovero, morbidità e mortalità. 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. Nel caso di HCC unifocali che non rispettino per dimensioni (>5 cm) i "criteri di Milano", la resezione chirurgica rappresenta l'indicazione principale, se tecnicamente possibile e se il fegato residuo garantisce una funzione epatica sufficiente.	

KLCSG	La chirurgia resettiva è il trattamento di prima linea per i pazienti con HCC singolo intraepatico e una funzionalità epatica preservata. La RFTA ottiene sopravvivenze comparabili alla chirurgia nei pazienti con HCC singolo di diametro ≤ 3 cm.	malattia è significativamente inferiore alla chirurgia(118). La resezione epatica è il trattamento di prima linea.
JSH	La chirurgia epatica resettiva è la prima opzione terapeutica per i pazienti affetti da HCC singolo e con danno epatico di grado A o B. Se il tumore è di diametro inferiore a 3 cm nelle condizioni suddette, la RFTA è raccomandata come seconda scelta.	
AISF	La chirurgia resettiva è il trattamento di prima linea per i pazienti con HCC singolo intraepatico e funzionalità epatica preservata, in particolare per noduli di 2-5 cm. Nei pazienti con HCC singolo del diametro < 2 cm la RFTA ottiene sopravvivenze comparabili alla chirurgia Nel caso di singolo nodulo > 5 cm la resezione chirurgica rappresenta l'unica terapia radicale disponibile; la sua fattibilità va discussa multidisciplinariamente.	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Resezione chirurgica: tumore singolo)

Tutti i pazienti con HCC singolo e funzionalità epatica preservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione), la cui scelta non può prescindere dalle dimensioni della lesione.

Per l'HCC singolo ≤ 2 cm, identificabile all'esplorazione ecografica e approccio in sicurezza con trattamenti interstiziali percutanei o laparoscopici, la termoablazione va considerata il trattamento di prima linea. Negli altri pazienti, la resezione è il trattamento di prima scelta.

Per l'HCC di 2.1–3 cm, la scelta tra chirurgia e termoablazione andrà fatta caso per caso da un team multidisciplinare competente, anche se la resezione è preferibile offrendo maggiori prospettive di radicalità.

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

Resezione chirurgica: tumore multifocale

RESEZIONE CHIRURGICA PER HCC: TUMORE MULTIFOCALE		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Le indicazioni alla chirurgia resettiva per i pazienti con HCC multifocale che rientrano nei criteri di Milano (≤ 3 noduli ≤ 3 cm) non candidabili a trapianto epatico necessitano di un confronto prospettico con i trattamenti loco-regionali.	1) In letteratura pochi lavori hanno valutato nel dettaglio l'esito della resezione epatica per HCC multifocale. È possibile ricavare alcuni dati dalle più ampie serie chirurgiche resettive per HCC e da alcuni studi recenti che hanno valutato il ruolo della chirurgia nei pazienti di classe BCLC B.
CASL	Alcuni pazienti di stadio BCLC A con 2-3 lesioni anatomicamente in stretta prossimità (ad esempio satelliti) possono essere sottoposti a chirurgia resettiva se il fegato residuo alla resezione ha una funzionalità adeguata.	2) Nessuno studio ha identificato un valore soglia nel numero di HCC oltre il quale la chirurgia sia controindicata. Le linee guida hanno generalmente adottato il limite di tre noduli per le seguenti ragioni: a) analogia con i criteri di Milano per il trapianto; b) nelle serie chirurgiche pubblicate è molto limitato il numero di pazienti con più di tre noduli sottoposti a resezione.
AIOM	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, ma non esclusivamente, in assenza di ipertensione portale.	3) Estrapolando i dati dalle serie chirurgiche, la chirurgia resettiva può ottenere un esito favorevole in pazienti selezionati con HCC multifocale (95, 119-122). Ikai et al hanno analizzato oltre 7000 pazienti e hanno osservato una sopravvivenza a 5 anni del 46% in presenza di due HCC e 30% in presenza di ≥ 3 (119). La dimensione del tumore non ha influenza sulla sopravvivenza nelle resezioni per HCC multiplo (95, 120, 121).
KLCSG	La chirurgia resettiva può essere considerata nei pazienti con 2-3 HCC intraepatici senza invasione vascolare macroscopica in presenza di una funzionalità epatica preservata.	4) Alcuni studi hanno globalmente considerato i pazienti di classe BCLC B e hanno riportato: a) risultati favorevoli in termini di sopravvivenza dopo chirurgia resettiva. Torzilli et al. hanno raccolto una serie di oltre 2000 pazienti sottoposti a epatectomia per HCC in numerosi centri di riferimento di tutto il mondo (123). Di questi 666 erano di classe BCLC B e più di 300 erano affetti da HCC multipli. Globalmente, i pazienti di classe BCLC B avevano una sopravvivenza a 5 anni del 55%.
JSH	Per un paziente con danno epatico di grado A o B e 2 o 3 tumori < 3 cm la chirurgia resettiva o la RFTA sono raccomandate senza priorità per uno dei due trattamenti. In caso di danno epatico di grado A o B e 4 o più tumori, la chemioterapia sistemica, incluse le terapie a bersaglio molecolare e la chemioterapia intra-arteriosa, è raccomandata come seconda scelta dopo la TACE. Nell'algoritmo proposto: 2-3 noduli > 3 cm considerare Resezione epatica o Embolizzazione	5) b) la superiorità della chirurgia in confronto alla TACE (94, 124-127). Nel 2014, Zhong et al hanno analizzato 908 pazienti con HCC di stadio intermedio/avanzato sottoposti a resezione epatica e hanno confrontato il loro esito con quello di 351 pazienti sottoposti a TACE (125). La resezione epatica ha ottenuto una migliore sopravvivenza sia nella serie globale, sia nella popolazione selezionata dopo propensity score matching, sia nel sottogruppo di pazienti con HCC multiplo. Con i dati del database ITALICA, Vitale et al. hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza in tutte le classi BCLC per i pazienti con funzionalità epatica preservata sottoposti a chirurgia (127). L'impatto positivo della chirurgia nei pazienti di classe BCLC B è stato inoltre confermato da una recente meta-analisi (128).

AISF	In caso di multifocalità la resezione epatica può essere proposta in casi selezionati dopo valutazione multidisciplinare.	6) Nel 2014 Yin et al. hanno pubblicato uno studio randomizzato che confrontava l'epatectomia parziale e la TACE per gli HCC multinodulari fuori dai criteri di Milano (173 pazienti arruolati) (129). La resezione epatica ha ottenuto buoni risultati a breve termine (mortalità 1%, morbidità 10%) e una sopravvivenza significativamente superiore rispetto alla TACE (a 5 anni 51.5% vs. 18.1%, $p<0.001$). La stessa differenza persisteva nei pazienti con ≥ 3 HCC ($p=0.032$), solo 11 casi. Anche se lo studio ha alcune limitazioni [caratteristiche dei pazienti (eziologia della malattia, età mediana bassa), piccole differenze tra i gruppi (es. il valore di piastrine), tecnica ed esito della TACE], esso apre un dibattito sulla validità della maggior parte delle linee guida occidentali per gli HCC intermedi. 7) In presenza di HCC multinodulare, in particolare se con interessamento di entrambi i lobi, la resezione epatica può essere associata a tecniche di ablazione intraoperatoria (radiofrequenza o micro-onde).
-------------	---	---

AFFERMAZIONE CONCLUSIVA MULTISOCIETARIA (Resezione per HCC: tumore multifocale)

I pazienti con HCC oligonodulare (per convenzione si intende la presenza di 2-3 noduli, ma a oggi non è possibile definire un limite numerico condiviso) e funzionalità epatica preservata possono essere candidati alla resezione (combinata con trattamenti interstiziali intraoperatori, se necessari). In questo contesto, come nel caso del tumore singolo, non vi è un diametro delle lesioni oltre il quale la resezione è controindicata. La fattibilità dell'intervento sarà invece condizionata dalla tolleranza del paziente alla mutilazione parenchimale necessaria per ottenere la radicalità.

Particolarmente in questa situazione, è opportuno che la scelta chirurgica sia condivisa nell'ambito del gruppo multidisciplinare.

Resezione per HCC con invasione vascolare macroscopica

RESEZIONE CHIRURGICA PER HCC CON INVASIONE VASCOLARE MACROSCOPICA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	L'invasione vascolare è un noto fattore predittivo di recidiva e fattore prognostico sfavorevole, direttamente associato al grado di differenziazione istologica e alle dimensioni del tumore principale.	1) Il miglioramento dell'imaging preoperatorio ha permesso un affinamento della diagnosi di invasione vascolare macroscopica nei pazienti affetti da HCC, con la possibilità di identificare anche infiltrazioni sub-segmentarie portalì o di piccole radici sovraepatiche. 2) Studi giapponesi hanno dimostrato una correlazione tra la sede dell'invasione vascolare macroscopica (sia portale sia sovraepatica) e la prognosi: più è periferica l'infiltrazione, migliore è la prognosi. (130, 131). 3) In uno studio multicentrico internazionale, Torzilli et al. hanno raccolto una serie di 222 pazienti affetti da HCC di classe BCLC C (invasione vascolare macroscopica) sottoposti a resezione epatica: la sopravvivenza a 5 anni era 31%(123). Considerando la sede dell'invasione vascolare, le serie chirurgiche disponibili riportano ottime sopravvivenze per infiltrazioni portalì segmentarie o sub-segmentarie o delle radici periferiche delle vene sovraepatiche (130-132). Sono invece discordanti e dibattuti i risultati della chirurgia nei pazienti con trombosi dei rami portalì principali o delle vene sovraepatiche (130-133). 4) Alcuni autori hanno recentemente confrontato i risultati della chirurgia epatica e dei trattamenti palliativi nei pazienti con HCC e infiltrazione portale con diverse tipologie di analisi: serie non selezionata(134), studio caso-controllo(135), o analisi con propensity score(125, 136). Tutti gli studi hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza nel gruppo chirurgico. Nel 2014, Zhong et al hanno analizzato 908 pazienti con HCC di stadio intermedio/avanzato sottoposti a resezione epatica e hanno confrontato il loro esito con quello di 351 pazienti sottoposti a trattamento palliativo(125). La resezione epatica otteneva la migliore sopravvivenza sia nella serie globale, sia nella popolazione selezionata dopo propensity score matching, sia nel sottogruppo di pazienti con invasione vascolare macroscopica. Dall'analisi del database ITALICA, Vitale et al. hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza in tutte le classi BCLC per i pazienti con funzionalità epatica preservata sottoposti a chirurgia(127).
CASL	In presenza di invasione vascolare macroscopica del tronco portale o della branca portale destra o sinistra la resezione epatica è controindicata in primis per l'elevatissimo rischio di recidiva post-resezione. I pazienti con invasione di un ramo portale possono avere un tasso di recidiva inferiore, ma, data l'assenza di un'adeguata valutazione del rischio di recidiva in questa popolazione, non è possibile fare raccomandazioni né in favore né contro la resezione.	
AIOM	Nell'algoritmo proposto: Pazienti Child-Pugh A procedere a Studio clinico o Sorafenib	
KLCSG	Nell'algoritmo proposto: la chirurgia resettiva è considerata per HCC singolo ≤ 2 cm VI+ (con invasione vascolare) o > 2 cm VI+ come opzione alternativa alla TACE, alla radioterapia esterna e al Sorafenib.	
JSH	Nel testo: è stato anche discusso se la malattia extraepatica e/o l'invasione vascolare dovessero essere aggiunte nell'algoritmo di trattamento. Infatti, questi due parametri sono clinicamente rilevanti e adottati in altre linee guida (ad esempio AASLD e Asian Pacific Association for the Study of the Liver). È stato però deciso di non aumentare il numero di fattori decisionali principalmente allo scopo di mantenere l'algoritmo di trattamento semplice e per rispettare la politica adottata nella prima versione. Inoltre ci sono poche evidenze disponibili per raccomandare una determinata opzione terapeutica nei pazienti con HCC con invasione vascolare.	

AISF	L'utilità della resezione epatica nei pazienti con invasione vascolare periferica deve essere validata da studi clinici di confronto con la terapia palliativa standard. L'approccio chirurgico va comunque effettuato in ambienti altamente qualificati	
-------------	--	--

AFFERMAZIONE CONCLUSIVA MULTISOCIETARIA (Resezione per HCC con invasione vascolare macroscopica)

L'invasione vascolare macroscopica del tronco portale o della biforcazione portale è una controindicazione assoluta alla chirurgia epatica.

L'invasione vascolare, se confinata ai rami portalì settoriali, segmentari o sub-segmentari o alle radici delle vene sovraepatiche, non è una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, purchè se ne preveda la radicalità. Tuttavia, la scelta di trattamenti diversi dalla terapia farmacologica sistemica, che in questo stadio di malattia è il trattamento con più solida evidenza scientifica di beneficio, deve essere fatta da un gruppo multidisciplinare, considerando anche la possibile combinazione dell'intervento chirurgico con la terapia farmacologica sistemica.

Chirurgia mini-invasiva

CHIRURGIA MINI-INVASIVA PER HCC		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Un numero crescente di dati è stato raccolto sulla chirurgia laparoscopica epatica, come approccio non-invasivo alternativo a quello laparotomico con l'intento di prevenire il deterioramento della funzionalità epatica. I risultati positivi riportati per specifiche localizzazioni tumorali in alcuni studi necessitano però un confronto prospettico con la resezione laparotomica tradizionale prima che si possa raccomandare un cambiamento della pratica clinica corrente.	1) Negli ultimi anni, l'approccio laparoscopico alla chirurgia epatica ha ottenuto un ampio consenso e una buona diffusione. Ad oggi è lo standard per la resezione di piccoli HCC dei segmenti antero-laterali nei pazienti non cirrotici. (137, 138). 2) Numerosi studi hanno dimostrato la fattibilità tecnica, la sicurezza e l'efficacia oncologica della chirurgia laparoscopica per i pazienti affetti da HCC su cirrosi. (139-143). In confronto alla chirurgia tradizionale, l'approccio mini-invasivo è stato associato a minori perdite ematiche, ridotta degenza ospedaliera, minor tasso di ascite postoperatoria e simile sopravvivenza a lungo termine. 3) L'approccio laparoscopico alle epatectomie maggiori e alla resezione dei segmenti postero-superiori è ancora oggetto di valutazione, anche nei pazienti non cirrotici.
CASL	Argomento non specificamente trattato.	
AIOM	Argomento non specificamente trattato.	
KLCSG	La resezione laparo-assistita può essere considerata per gli HCC dei segmenti laterali del fegato sinistro o dei segmenti antero-laterali del fegato destro.	
JSH	Argomento non specificamente trattato.	
AISF	Argomento non specificamente trattato	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Chirurgia mini-invasiva)

L'approccio mini-invasivo (laparoscopico e robotico) alla resezione di HCC <5 cm a carico dei segmenti antero-laterali del fegato (segmenti 2-6) è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico.

Il ruolo dell'approccio mini-invasivo nelle epatectomie maggiori o nella resezione dei segmenti epatici postero-superiori è ancora in corso di valutazione. Tale approccio può essere considerato solo in centri ad alto volume di chirurgia epatica mini-invasiva.

Sorveglianza dopo chirurgia radicale

FOLLOW UP DOPO CHIRURGIA RADICALE PER HCC		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Le strategie di follow-up per l'identificazione di una recidiva includono una tecnica di imaging ogni tre mesi durante il primo anno, e ogni sei mesi successivamente sino ai due anni. Successivamente, si raccomanda un regolare controllo ecografico ogni 6 mesi.	A oggi, non esistono protocolli univoci di follow-up dei pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC. Sebbene tutti gli autori siano concordi in merito alla necessità di controlli frequenti dopo l'intervento, vi è estrema eterogeneità nella cadenza e tipologia degli esami prescritti (98, 144-151). Generalmente si distinguono due tipologie di recidiva: precoce, entro i due anni dall'intervento, riconducibile più frequentemente a diffusione metastatica, intra- ed extra-epatica, del tumore resecato; tardiva, oltre i due anni, legata frequentemente all'epatopatia sottostante e all'insorgenza di tumori de novo (146). In base a tale distinzione, gli autori solitamente raccomandano dei controlli più ravvicinati nei primi due anni dopo chirurgia. È comunque raccomandata la prosecuzione di un follow-up semestrale a lungo termine anche in assenza di recidiva dopo i primi anni (152).
CASL	Argomento non specificamente trattato.	
AIOM	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.	
KLCSG	I pazienti con risposta completa dopo trattamento dovrebbero essere seguiti con studi di imaging (TC o RM con mdc o RM con mdc epatospecifico) e con marcatori sierologici tumorali ogni 2-6 mesi nei primi 2 anni; quindi mediante regolari follow-up ad intervalli individualizzati.	
JSH	Argomento non specificamente trattato.	
AISF	Il paziente sottoposto a resezione epatica va sorvegliato con indagini diagnostiche trimestrali nei primi 2 anni. Successivamente, gli accertamenti possono assumere cadenza semestrale. Lo studio radiologico effettuato ad 1 mese di distanza dall'intervento è facoltativo ed in relazione al quadro oncologico individuale.	

AFFERMAZIONE CONCLUSIVA MULTISOCIETARIA (Sorveglianza dopo chirurgia radicale per HCC)

Pur in assenza di studi appropriati mirati a definire il miglior programma di rivalutazione dopo resezione, si raccomanda di iniziare, dopo chirurgia resettiva, una sorveglianza trimestrale per i primi 2 anni. È consigliato l'utilizzo, almeno due volte l'anno, di una metodica panoramica di imaging con contrasto dell'addome superiore (TC o RM). Se, in base all'istologia del tumore resecato, il profilo di rischio di recidiva è molto elevato, andrà valutata l'opportunità di estendere regolarmente l'imaging anche al polmone. L'esecuzione di un imaging precoce (un mese dopo l'intervento) è opzionale e può essere considerata in base al profilo di rischio del singolo paziente e agli aspetti tecnici e clinici operatori e dell'immediato postoperatorio.

Dopo 2 anni liberi da recidiva, l'intervallo di sorveglianza può diventare semestrale.

TRAPIANTO DI FEGATO

Indicazioni a Trapianto di Fegato per HCC e Transplant Benefit

INDICAZIONI A TRAPIANTO PER HCC E TRANSPLANT BENEFIT		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Il tema del transplant benefit non è stato affrontato nelle precedenti linee guida EASL	Una serie di recenti evidenze scientifiche e tre consensus conferences multidisciplinari italiane (153) hanno identificato nel transplant benefit (beneficio del trapianto, stimato come differenza di sopravvivenza attesa con il trapianto rispetto alla sopravvivenza attesa con altre terapie alternative) l'end-point di riferimento nella selezione dei pazienti con HCC per trapianto (154). In attesa di precisi predittori individuali di beneficio, sono identificabili almeno 3 categorie di pazienti ad alto beneficiotrapiantologico: A) pazienti con cirrosi scompensata (per scarsa applicabilità di terapie alternative – resezione, ablazione, TACE) (91, 97, 110, 155-157). B) pazienti sottoposti a down-staging con successo (per alto rischio di ripresa di malattia non più controllabile con terapie non trapiantologiche) C) pazienti con ricorrenza (soprattutto precoce). (Nota: con Down-staging viene inteso il processo per cui il trattamento di parte o dell'intero tumore porta il paziente ad essere riclassificabile in uno stadio tumorale meno avanzato, generalmente da uno stadio intermedio ad uno stadio precoce) Infatti: 1) La cirrosi scompensata è un fattore prognostico determinante nei pazienti con HCC che limita/impedisce l'applicabilità di resezione, ablazione e TACE (158-160). 2) Dal punto di vista prognostico, il trapianto risente poco della funzione epatica ed è quindi la terapia di scelta in pazienti con HCC e cirrosi scompensata 3) Promettenti risultati con lungo follow up sono stati ottenuti da alcuni Centri Trapianto adottando la tecnica del "down- staging" (161-164).
CASL	Il Trapianto di fegato dovrebbe essere considerato nei pazienti che hanno sviluppato complicazioni della cirrosi. Il Trapianto di fegato può essere usato come metodica "salvage" (di salvataggio) nei pazienti con ricorrenza di malattia dopo resezione o ablazione.	
AIOM	Argomento non specificamente trattato.	
KLCSG	Argomento non specificamente trattato.	
JSH	Argomento non specificamente trattato.	
AISF	Argomento non specificamente trattato.	

AFFERMAZIONE CONCLUSIVA MULTISOCIETARIA (Trapianto di fegato)

I pazienti con HCC su cirrosi hanno una prognosi molto buona con la sostituzione d'organo (in quanto cura sia la patologia oncologica sia la cirrosi). Tuttavia, questa opzione terapeutica è limitata dalla scarsità di donatori e da controindicazioni specifiche (età avanzata e comorbidità importanti) per questo intervento. Pertanto è raccomandabile limitare il trapianto

di fegato a situazioni selezionate, i cui criteri si devono basare sia sulla sopravvivenza attesa dopo trapianto sia sul “beneficio” atteso, cioè sul divario di efficacia rispetto ad eventuali terapie alternative utilizzabili in quel dato paziente (“transplant benefit”).

Pertanto, l'immissione in lista è oggi, prioritariamente raccomandata per pazienti che traggono il maggior beneficio globale dal trapianto di fegato. Il transplant benefit rappresenta cioè un parametro chiave nella selezione dei pazienti con HCC per trapianto. La valutazione del transplant benefit precede e integra quella del classico predittore (utilitaristico) di sopravvivenza a lungo termine post-trapianto (sopravvivenza a 5 anni >50-60%).

I pazienti adulti che, in virtù delle scarse alternative terapeutiche, presentano il maggiore transplant benefit e che, quindi, vanno candidati al trapianto sono rappresentati da:

- pazienti con cirrosi scompensata ($\text{MELD} \geq 15$ o eccezioni al MELD con indicazione a trapianto) che rispettano criteri validati di predizione di buon risultato post-trapianto (criteri di Milano, TTV-AFP, AFP score, criteri dell'Università di San Francisco-UCSF, istologia favorevole)
- alcuni pazienti in stadio BCLC B (in particolare con HCC multinodulare) che soddisfino consolidati requisiti previsti dal centro trapianti, come buona risposta al down-staging, oppure che rispettino “criteri allargati” validati (TTV-AFP, AFP score, UCSF, istologia favorevole) e non trattabili con resezione o ablazione
- pazienti con limitata recidiva/persistenza di HCC dopo una prima linea terapeutica non trapiantologica
- pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione

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

Alla luce di quanto sopra è raccomandabile che per i pazienti in età trapiantologica ad alto potenziale beneficio da trapianto la strategia terapeutica sia precocemente condivisa con un centro trapianti (in rete se non disponibile nello stesso ospedale) al fine di ottimizzare l'iter terapeutico.

Previsione di ricorrenza/sopravvivenza e trapianto oltre i criteri di Milano

PREVISIONE DI RICORRENZA/SOPRAVVIVENZA E TRAPIANTO OLTRE I CRITERI DI MILANO		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Il Trapianto di Fegato è considerata la prima linea di trattamento per i pazienti con tumori singoli <5cm o <3 noduli <3 cm (Criteri di Milano) non suscettibili di resezione Non è stata stabilita una estensione dei criteri per trapianto per HCC Una modesta espansione dei criteri di Milano all'interno dei criteri "up to seven" in pazienti senza metastasi extraepatiche e/o invasione macrovascolare ha raggiunto risultati competitivi ma richiede una validazione prospettica	Esistono evidenze che il trapianto può fornire ottimi risultati anche in pazienti che superano i limiti oncologici previsti dai criteri di Milano, purché rispettino altri criteri. 1) Uno studio multicentrico francese di coorte (validato in Spagna e in validazione in Italia) ha proposto un modello predittivo di ricorrenza e sopravvivenza a 5 anni dal trapianto (Alfa-fetoprotein model) che include criteri morfologici (numero e dimensione degli HCC) e un indicatore di aggressività biologica (alfafetoproteina) per incrementare la capacità prognostica predittiva di ricorrenza. L'alfa-fetoprotein model è attualmente il criterio ufficiale di selezione e inclusione in lista per trapianto in Francia e Regno Unito(165). 2) Analogamente, uno studio multicentrico prospettico internazionale ha recentemente validato un criterio di immissione in lista basato su Total Tumor Volume (TTV = Volume Tumorale Totale) e Alfafetoproteina (TTV+AFP) dimostrando che pazienti al di fuori dei criteri di Milano ma all'interno del criterio TTV (<115cm³)+ AFP (<400ng/mL) e pazienti all'interno dei criteri di Milano hanno la stessa sopravvivenza e ricorrenza a 5 anni dal trapianto (166)
CASL	Il Trapianto di fegato è la prima linea di terapia per i pazienti entro i criteri di Milano non candidabili a resezione o ablazione Risultati accettabili (sopravvivenza a 5 anni > 70%) può essere raggiunta in pazienti accuratamente selezionati al di fuori dei criteri di Milano, (per esempio TTV<115cm³ e Alfafetoproteina <400 ng/mL); tuttavia si possono osservare più dropout in attesa e più ricorrenze dopo trapianto	3) E' stato validato prospetticamente l'utilizzo della scarsa differenziazione dell'HCC alla biopsia pre-trapianto come criterio di esclusione al trapianto stesso. Questo "filtro" d'ingresso è associato a profili di sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia simili a quelli ottenuti con i criteri di Milano 4) Una modesta espansione dei criteri macro-morfologici di Milano è stata validata prospetticamente dalla Università di California di San Francisco (UCSF) (167) 5) I cosiddetti "Asian Criteria" o criteri asiatici(168), originariamente sviluppati nel contesto del trapianto da donatore vivente sono stati recentemente validati su di una coorte retrospettiva esterna (169). I criteri asiatici sono criteri morfologici pre-operatori basati sulla dimensione tumorale (≤ 5 cm) e sul numero di noduli (≤ 6), in assenza di macro-invasione vascolare.
AIOM	L'opzione terapeutica del trapianto di fegato dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con cirrosi epatica e HCC che rientra nei "criteri di Milano".	I criteri asiatici hanno un potere prognostico paragonabile a quello dei criteri di Milano e UCSF in termini di sopravvivenza e ricorrenza e una maggiore capacità discriminatoria nella selezione dei pazienti potenzialmente candidabili a trapianto (168-170)
KLCSG	Il Trapianto da donatore cadavere è la prima	

	linea di trattamento per i pazienti con tumori singoli <5cm o <3 noduli <3 cm (Criteri di Milano) non suscettibili di resezione Una espansione delle indicazioni al trapianto oltre i criteri di Milano può essere considerata nei casi di HCC senza invasione vascolare e metastasi extraepatiche se non sono applicabili altre opzioni terapeutiche efficaci	6) Sono stati pubblicati, ma non validati, altri criteri quale quello definito “fino a sette” (la somma della dimensione - in centimetri - del nodulo maggiore con il numero dei noduli deve essere ≤ 7) (171) 7) La dimensione del tumore è il fattore prognostico principale per i pazienti sottoposti a trapianto, mentre l’impatto del numero dei noduli è controverso (172-175) 8) Esistono solidi indicatori pre-operatori di aggressività biologica del tumore, quali appunto l’alfa-fetoproteina e la scarsa differenziazione istologica dello stesso (174-180). In particolare, numerose evidenze supportano il ruolo del tasso di captazione standardizzato del 18F- fluoro-desossiglucosio (SUV) da parte del tumore nella predizione di ricorrenza post-trapianto. (181-186)
JSH	Trapianto indicato entro i criteri di Milano indipendentemente dalla funzione epatica	9) Una risposta parziale o completa ad una terapia pre trapianto (TACE, Ablazione) è associata ad un ridotto rischio di ricorrenza post trapianto rispetto ai pazienti con progressione dopo terapia(187-190). La risposta a terapia pre- trapianto (analogamente al cosiddetto “test-of-time” o “prova del tempo”) sono da considerarsi altri surrogati di aggressività biologica
AISF	Il trapianto di fegato è una valida opzione terapeutica per i pazienti all’interno dei criteri di Milano. Una immissione in lista per trapianto di fegato dovrebbe essere considerata anche per pazienti in stadio intermedio (BCLC B) con HCC leggermente al di fuori dei criteri di Milano In assenza di controindicazioni assolute al trapianto (invasione vascolare o metastasi) questi pazienti dovrebbero essere (ri)valutati presso un Centro Trapianti che utilizzi “criteri allargati” o che si avvalga di protocolli di “down staging”	Sulla base delle evidenze di cui sopra nel corso delle recenti consensus nazionali si è deliberato che vanno innanzitutto selezionate le situazioni che configurino un alto transplant benefit. Dopo essere stati “filtrati” per beneficio atteso i pazienti possono essere immessi in lista ma solo a condizione che si preveda - attraverso i suddetti criteri - una sopravvivenza a 5 anni dopo il trapianto di almeno il 50-60% (minima utilità accettabile)

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Trapianto oltre i criteri di Milano)

Recentemente, a fianco dei classici criteri di Milano, sono stati validati esternamente/prospettivamente quattro ulteriori criteri di inserimento in lista, basati sulla predizione di prognosi dopo trapianto: l’alfa-fetoprotein model, il TTV – alfa-fetoproteina, i criteri UCSF e la valutazione del grado di differenziazione tumorale istologico pre-trapianto. Tre dei quattro sistemi di selezione hanno il vantaggio di includere parametri strettamente correlati all’aggressività biologica del tumore (alfa-fetoproteina o grado di differenziazione istologico)

Terapia neo-adiuvante per trapianto di fegato

TERAPIA NEOADIUVANTE PER TRAPIANTO DI FEGATO		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Una terapia pre-trapianto del tumore va considerata opportuna se si prevede un tempo di attesa superiore ai 6 mesi	1) I pazienti con stadio tumorale prossimo ai limiti accettati per l'inserimento in lista hanno un elevato rischio di esserne esclusi per progressione di malattia, anche in caso di attesa inferiore ai 6 mesi. 2) Alcune evidenze supportano il ruolo dell'utilità delle terapie loco-regionali (ablazione, TACE) nel ridurre il rischio di rimozione dalla lista di trapianto (164, 191-198) 3) La risposta alla terapia neoadiuvante può essere uno strumento di valutazione dell'aggressività biologica ed essere utilizzata sia per selezionare i pazienti sia per definirne la priorità in lista. (199-205)
CASL	Argomento non specificamente trattato	
AIOM	Argomento non specificamente trattato.	
KLCSG	Si raccomandano terapie locoregionali (Ablazione o TACE) se il timing del trapianto non è prevedibile	
JSH	Argomento non specificamente trattato.	
AISF	La decisione di iniziare una terapia neoadiuvante in attesa del trapianto va assunta caso per caso in un contesto multidisciplinare. In generale, è auspicabile che ogni paziente che non presenti controindicazioni alla terapia neoadiuvante nefruisca soprattutto se si prevede che la permanenza in lista d'attesa sia superiore a 6 mesi e/o se il tumore è vicino ai limiti di trapiantabilità	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Terapia neo-adiuvante per trapianto di fegato)

La decisione di eseguire una terapia neoadiuvante pre-trapianto va assunta collegialmente e caso per caso.

Visto il ruolo determinante della risposta alla terapia pre-trapianto nell'allocazione dell'organo (riduzione del rischio di progressione del tumore oltre i criteri di trapiantabilità, risposta alla terapia come strumento di valutazione dell'aggressività della neoplasia), la terapia neoadiuvante, in assenza di controindicazioni specifiche, andrebbe eseguita con intento radicale ed il suo esito considerato come possibile opzione gestionale, a seguito di una decisione del team multidisciplinare operante presso il centro trapianti di riferimento.

Priorità dei pazienti con HCC in lista di attesa per trapianto di fegato

PRIORITA' DEI PAZIENTI CON HCC IN LISTA DI ATTESA PER TRAPIANTO DI FEGATO		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Argomento non specificamente trattato	1) L'attribuzione ai pazienti con HCC di un punteggio aggiuntivo al MELD biochimico fisso pari a 22 provoca uno sbilanciamento nella probabilità di ricevere l'organo a favore di questi soggetti rispetto ai candidati al trapianto per altro motivo e non sembra pertanto essere lo strumento più adeguato. (206, 207) 2) Il beneficio è l'end-point chiave su cui stratificare i pazienti in lista di attesa per ottimizzare la costo-efficacia del trapianto epatico. In attesa di evidenze più solide su accurati predittori di benefit, la priorità assegnata ai pazienti con HCC può essere determinata in base alla disponibilità di alternative terapeutiche e al grado di disfunzione epatica. (153, 154) I generici predittori di beneficio sono quindi il MELD biochimico (alto MELD=indisponibilità di terapie alternative e quindi alto beneficio) (208) la qualità della risposta alla terapia neoadiuvante (risposta completa= basso beneficio, risposta parziale= alto beneficio) (199, 209, 210) o la risposta ad un programma di down-staging (se down-staging di successo secondo protocolli consolidati di centro=alto beneficio). L'HCCMELD è un parametro che equipara i pazienti con HCC a quelli senza HCC con un obiettivo di beneficio. Pazienti con HCC e senza HCC con uguale HCCMELD hanno lo stesso beneficio atteso dal trapianto. L'HCCMELD non è ancora stato validato prospettivamente. La comunità trapiantologica nazionale ha condiviso un sistema di priorità che prevede un punteggio unico per pazienti con o senza HCC (ISO - Italian Score for Organ allocation in LT) costruito con un end-point comune di beneficio (153). I pazienti con HCC sono stratificati in 3 fasce di priorità: ALTA (HCCMELD + 1 punto ISO/mese – o modifiche regionali) per i pazienti ad alto beneficio: a) Down-staging di successo b) Risposta parziale a terapia pre trapianto c) ricorrenza entro 2 anni da terapia di 1° linea. MEDIA (HCCMELD + 1 punto ISO/ dopo i primi 3 mesi – o modifiche regionali) per i pazienti a medio beneficio: a) pazienti di prima presentazione b) ricorrenze dopo 2 anni da pregressa terapia BASSA (ISO=MELD biochimico) per pazienti a basso beneficio: a) pazienti con risposta completa a terapia pre-trapianto Il tetto massimo di ISO è 29 per non interferire con lo strato di pazienti ad alta urgenza (ISO 30 o superiori) che accedono a un bacino di donazione non più regionale ma di macroarea o nazionale.
CASL	Argomento non specificamente trattato	
AIOM	Argomento non specificamente trattato	
KLCSG	Argomento non specificamente trattato	
JSH	Argomento non specificamente trattato	
AISF	L'attribuzione ai pazienti con HCC di un punteggio aggiuntivo "fisso" al MELD biochimico non sembra essere uno strumento adeguato. In attesa di strumenti più affidabili, in ogni Centro Trapianti la priorità attribuita ai pazienti con HCC dovrebbe essere standardizzata, basandosi sui "principi di urgenza" (MELD biochimico, l'estensione tumorale, valori di AFP e risposta alla terapia neoadiuvante). Ogni Centro Trapianti dovrà periodicamente valutare l'impatto che tale priorità ha avuto sulla probabilità di trapianto per i pazienti in lista con e senza HCC, al fine di ribilanciare eventuali squilibri fra le diverse categorie	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Priorità dei pazienti con HCC in lista di attesa per trapianto di fegato)

La comunità trapiantologica italiana ha condiviso la scelta di allocare gli organi ai pazienti con HCC sulla base di una priorità che consideri il grado di “transplant benefit”. Le raccomandazioni in merito prevedono una stratificazione dei pazienti in tre fasce di priorità, alta, intermedia e bassa, con diversa rapidità di accumulo di punteggio in lista (vedi sezione “COMMENTO” poco sotto).

La comunità trapiantologica nazionale e le diverse realtà regionali sono state invitate a valutare periodicamente l’impatto che tale priorità ha avuto sulla probabilità di trapianto per i pazienti in lista con e senza HCC, al fine di apportare, se necessario, modifiche gestionali per bilanciare eventuali squilibri fra le due diverse categorie.

Trapianto di fegato da donatore vivente

TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Il trapianto da Vivente (LDLT) è una opzione alternativa nei pazienti in cui l'attesa in lista superi i 6-7 mesi. Il LDLT offre un buon setting per esplorare indicazioni estese all'interno di progetti di ricerca Modelli di analisi decisionale suggeriscono che il costo/efficacia del trapianto da donatore vivente diventa favorevole se il tempo di attesa in lista supera i 6-7 mesi.	L'esperienza con il trapianto di fegato da donatore vivente rimane tuttora limitata e va riservata a centri con adeguata esperienza. I criteri di scelta del ricevente non sono del tutto coincidenti con quelli del trapianto da cadavere in quanto si possono bilanciare meglio le problematiche dei principi utilitaristici e di beneficio.
CASL	Argomento non specificamente trattato	
AIOM	Il trapianto da donatore vivente nell'adulto rappresenta una 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) e di una significativa incidenza di complicanze gravi e di invalidità permanenti tra i donatori.	
KLCSG	Il LDLT è una alternativa efficace al trapianto da donatore cadavere	
JSH	NOTA: In Giappone si pratica pressochè unicamente il trapianto da donatore vivente cui si applicano pertanto tutte le affermazioni generali sul trapianto	
AISF	In centri altamente qualificati per resezioni e split il trapianto da vivente offre un'ulteriore opzioni trapiantologica con buoni risultati e, quindi, la possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con HCC. Il trapianto da vivente rappresenta inoltre la procedura ideale per testare, attraverso studi clinici controllati, l'utilità dei "criteri allargati" di listing.	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Trapianto di fegato da donatore vivente)

Se eseguito in Centri altamente qualificati per la chirurgia resettiva epatica ed il trapianto di fegato parziale, il trapianto da vivente è un'ulteriore opzione trapiantologica che permette di ottenere risultati sovrapponibili a quelli del trapianto da cadavere. Il trapianto da vivente offre, quindi, un'ulteriore possibilità di cura ai pazienti con HCC che rispettano i criteri trapiantologici validati.

Trapianto di fegato per HCC: terapia immunosoppressiva

TRAPIANTO DI FEGATO PER HCC: TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Argomento non specificamente trattato	1) Due studi retrospettivi (211, 212) rilevano un beneficio nell'incidenza di recidiva di HCC post-trapianto derivante dalla bassa esposizione agli inibitori della calcineurina e dall'utilizzo degli inibitori m-TOR come farmaci immunosoppressori. 2) Uno studio retrospettivo basato sull'ampia casistica dello Scientific Registry of Transplant Recipients rileva un miglioramento della sopravvivenza con l'uso di sirolimus nei pazienti trapiantati per/con HCC, effetto non riscontrabile nei soggetti trapiantati senza tumore, nei quali l'uso del sirolimus si associa ad una prognosi tendenzialmente peggiore. (213) 3) Uno studio prospettico randomizzato su oltre 500 pazienti trapiantati (SILVER) ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da recidiva per i pazienti trattati con inibitori m-TOR a 3 e 5 anni dal trapianto ma non nel follow-up successivo ai 5 anni. Paradossalmente, il beneficio dell'utilizzo di m-TOR è risultato soprattutto evidente nei pazienti trapiantati entro i criteri di Milano. (214) 4) In una revisione sistematica includente 3666 pazienti con HCC sottoposti a trapianto (42 studi), i pazienti trattati con m-TOR hanno dimostrato una minor ricorrenza di HCC dopo trapianto rispetto ai controlli. (215)
CASL	Argomento non specificamente trattato	
AIOM	Argomento non specificamente trattato	
KLCSG	Argomento non specificamente trattato	
JSH	Argomento non specificamente trattato	
AISF	Per il paziente sottoposto a trapianto per o con HCC, la terapia immunosoppressiva non differisce da quella adottata in pazienti senza HCC qualora all'esame istologico del fegato nativo il tumore: a) rispetti i criteri di Milano; b) non presenti caratteristiche di spiccata aggressività biologica Nei pazienti con HCC aggressivo, si può considerare l' utilizzo di farmaci inibitori m- TOR (everolimus e sirolimus), stante le loro proprietà anti- neoplastiche ed allo scopo di ridurre o eliminare gli inibitori della calcineurina.	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Trapianto di fegato per HCC: terapia immunosoppressiva)

Nei pazienti trapiantati con HCC, i livelli sierici di immunosoppressione con inibitori di calcineurina vanno mantenuti i più bassi possibile, compatibilmente con un'attesa accettabile profilassi del rigetto d'organo.

Si può inoltre considerare l'utilizzo di farmaci inibitori m-TOR (everolimus e sirolimus), stanti le loro proprietà anti-neoplastiche ed allo scopo aggiuntivo di ridurre o eliminare gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) e di avere potenziali vantaggi in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia. Non vi sono però evidenze sufficienti per proporre tali strategie come terapia di riferimento. La scelta del regime immunosoppressivo va individualizzata sulla base del rischio di ricorrenza del tumore e delle comorbidità presenti.

Terapie di ablazione percutanea

Termoablazione

	TERMOABLAZIONE	
	Raccomandazione	Commento
EASL	L'ablazione percutanea con radiofrequenza(RFA) o alcolizzazione percutanea è considerata lo standard of care per pazienti in classe BCLC 0-A non candidabili alla chirurgia. La radiofrequenza è raccomandata in prima istanza in tumori inferiori ai 5 cm per il significativo miglior controllo locale della malattia. L'alcolizzazione è raccomandata nei casi in cui la RFA non sia eseguibile.	1) Quattro studi randomizzati non hanno documentato una superiorità della resezione rispetto all'ablazione percutanea, in termini di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia (111, 216-218) Tuttavia tutti questi studi soffrono di importanti vizi metodologici che non permettono di disporre di evidenze incontrovertibili. Un quinto studio randomizzato, eseguito su 230 pazienti con HCC entro i criteri di Milano, segnala una superiorità della resezione (con mortalità peri-operatoria nulla) rispetto alla RFA, indipendentemente dalle dimensioni e focalità dell'HCC (115).
CASL	I pazienti con singolo nodulo inferiore a 2,5 cm rappresentano i candidati ideali per RFA. La RFA può inoltre essere utilizzata per pazienti con HCC < 4 cm non candidabili a resezione o trapianto.	Infine, uno studio di confronto fra resezione e RFA non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza globale per i pazienti con HCC in stadio BCLC sia molto precoce sia precoce, dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Il vantaggio osservato con la resezione in termini di sopravvivenza libera da recidiva veniva probabilmente compensato dalla maggiore ripetibilità dell'ablazione riportata nel gruppo sottoposto a RFA (219).
AIOM	Nel caso di HCC bi- o tri-focali che rientrino nei criteri di Milano con assenza di comorbidità e di ipertensione portale clinicamente evidente, con localizzazione monolobare o monosegmentaria dei noduli o per noduli < 3 cm, la resezione chirurgica sembra preferibile alle tecniche ablative	2) Rispetto alla resezione, l'ablazione è gravata da tassi di morbidità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori (115, 216)
KLCSG	La RFA è una tecnica efficace e comparabile alla resezione in termini di sopravvivenza per noduli singoli ≤ 3 cm.	3) Uno studio multicentrico prospettico in pazienti con tumore singolo e fino a 2 cm riporta un tasso di necrosi tumorale completa (confermata nel follow-up) ottenuta con RFA pari al 97%. Tale risultato è stato ottenuto in assenza di mortalità riconducibile al trattamento e bassissima morbidità. Inoltre, nel sottogruppo di pazienti senza controindicazioni alla resezione chirurgica, la sopravvivenza a 5 anni ha raggiunto il 68% (110)
JSH	La RFA rappresenta la seconda scelta di trattamento per pazienti con singolo nodulo inferiore a 3 cm. Non c'è una priorità di trattamento fra resezione e RFA per pazienti con due o tre noduli inferiori ai 3 cm	4) L'ablazione con approccio video-laparoscopico è una metodica sicura ed efficace (220-236).
AISF	Per gli HCC fino a 2 cm la termoablazione con radiofrequenze (RFA), valutata in un contesto multidisciplinare, dovrebbe essere considerata, il trattamento di prima linea in quanto, rispetto alla resezione, è gravata da tassi di morbidità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Per i noduli di dimensioni fra 2.1 e 3 cm, la scelta fra resezione e RFA va valutata in ambito multidisciplinare caso per caso. In presenza di nodulo > 3 cm, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a resezione.	

	Qualora non si sia ottenuta una necrosi completa con tecnica ablativa, il paziente dovrebbe essere rivalutato multidisciplinariamente considerando come prima opzione la chirurgia resettiva. Nei pazienti non resecabili e non trattabili con ablazione percutanea per limitata visibilità ecografica o prossimità ad organi cavi, va considerato l'impiego di un approccio video-laparoscopico, da effettuarsi presso Centro esperti.	5) In caso di HCC superficiali sottocapsulari contigui a strutture prevedibilmente soggette a danno da calore va considerata la possibilità di creazione di ascite artificiale a scopo di permettere la termoablazione a RF o a micro-onde percutanea. 6) Una analisi basata sul modello di Markov indica che la resezione assicurerebbe al paziente in cui la distruzione completa del tumore con RFA sia fallita una probabilità di sopravvivenza simile a quella del paziente sottoposto a resezione come terapia iniziale. Inoltre, l'opzione RFA seguita da resezione "rescue" risulterebbe l'approccio preferibile se la mortalità chirurgica è > 1% o il rischio di persistenza/recidiva locale di malattia dopo RFA è < 1.9% (216) 7) L'ablazione con micro-onde si sta diffondendo nella pratica clinica, dimostrando ottimi profili di sicurezza ed efficacia (237, 238) 8) Rispetto alla RFA, i risultati di tale tecnica sarebbero meno condizionati dalla prossimità della lesione ai vasi. Tuttavia, nell'unico studio clinico randomizzato disponibile, l'ablazione con micro-onde ha dimostrato, rispetto alla RFA, un'equivalenza terapeutica, ottenuta però con un maggior numero di sessioni di trattamento (Shibata, 2002)
Tutte le altre	Altre terapie ablativa quali le microonde o la crioblazione sono ancora in corso di validazione.	Il trattamento di termoablazione a micro-onde è andato evolvendosi e perfezionandosi dal punto di vista tecnico negli anni. Tale tecnica richiede in genere aghi elettrodo di calibro lievemente maggiore rispetto alla RFA, ma viene riportata produrre zone di necrosi più ampie (non necessariamente con tutte le tipologie di aghi elettrodo) in un tempo più rapido rispetto alla RFA. Una recente meta-analisi su 774 pazienti ha riportato tassi di recidiva locale sovrapponibili in caso di ablazione con micro-onde o RFA, ma con una tendenza a tassi di recidiva più bassi con micro-onde nel caso dei noduli di più grandi dimensioni (239). La sopravvivenza a 3 anni non appariva differente tra le due metodiche, ma il tasso di complicazioni mostrava una tendenza non statisticamente significativa per più frequenti complicazioni con ablazione con micro-onde (OR 1.63, 95% CI 0.88–3.03, p=0.12). La tipologia di paziente per il quale può essere consigliata la ablazione con micro-onde resta pertanto non ben definita, ma sembra orientarsi verso pazienti con HCC tra 3 e 4 cm non suscettibili di resezione chirurgica. Per HCC non idoneo a chirurgia, ubicato in sedi non suscettibili di termoablazione per il rischio di danno termico, né di PEI e non suscettibile di trattamento di chemioembolizzazione, è stato suggerito l'uso della elettroporazione. Tuttavia tale tecnica va ancora considerata in evoluzione nel contesto dell'HCC, specie con approccio percutaneo, e va eseguita in centri esperti in quanto è richiesta anestesia generale con curarizzazione e grande esperienza dell'operatore.

Alcolizzazione(PEI = Percutaneous Ethanol Injection)

ALCOLIZZAZIONE PERCUTANEA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	L'alcolizzazione (PEI) e la RFA sono egualmente efficaci per lesioni fino a 2 cm. Tuttavia, RFA ha un effetto necrotizzante più prevedibile anche in questi tumori e, inoltre, è nettamente migliore in quelli di dimensioni maggiori.	1) Le meta-analisi dei RCT di confronto fra PEI ed RFA dimostrano che quest'ultima è superiore in termini di recidiva locale e sopravvivenza. (240, 241) 2) Le complicanze della RFA sono più frequenti e gravi di quelle della PEI. 3) Le controindicazioni (per rischio di complicanza o di inefficacia) all'uso della RFA sono più frequenti che per l'impiego di PEI. 4) Seppur non vi siano studi mirati in letteratura, l'uso della CEUS dopo ogni sessione di PEI al fine di identificare i tessuti vitali, bersaglio delle successive sessioni, ha i presupposti teorici per migliorare l'efficacia della PEI rispetto all'era pre-CEUS, in cui la PEI fu sviluppata.
CASL	La PEI non è efficace come la RFA ma può essere utilizzata in alternativa a questa in relazione a sedi particolari dei noduli o in combinazione.	
AIOM	Come EASL	
KLCSG	La termoablazione è superiore alla alcolizzazione percutanea in termini di effetti antineoplastici e di sopravvivenza. Quest'ultima può essere considerata in alternativa alla termoablazione quando questa non sia eseguibile. La sopravvivenza può essere migliorata mediante la combinazione di RFA e TACE in pazienti con tumori fra 3 e 5 cm di diametro se la resezione non è possibile.	
JSH	Argomento non specificamente trattato	
AISF	La RFA, quando tecnicamente fattibile è da preferire alla PEI data la sua miglior efficacia.	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Terapie di ablazione percutanea)

La termoablazione con radiofrequenze (RFA), quando decisa in un contesto multidisciplinare, può essere considerata il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino a 2 cm, in quanto rispetto alla resezione chirurgica è gravata da minori morbidità e mortalità e comporta una durata del ricovero e spese sanitarie inferiori, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Non sembrano esservi differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i diversi dispositivi di RFA più largamente utilizzati.

Per il nodulo di dimensioni fra 2.1 e 3 cm, la scelta fra resezione e RFA va valutata sempre in modo interdisciplinare e caso per caso, in relazione alle caratteristiche del paziente e dell'ubicazione della lesione.

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

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

La termoablazione percutanea con micro-onde (MWA) ha dimostrato un'efficacia e sicurezza analoghe a quelle della RFA, perlomeno con alcuni dispositivi. Tuttavia, tali dati non sono stati ancora pienamente validati per tutti i dispositivi disponibili sul mercato.

Seppure la RFA sia preferibile, in termini generali, rispetto alla PEI (stante la maggiore prevedibilità d'effetto ed efficacia), quest'ultima rimane una tecnica valida laddove sede del tumore, rischio emorragico o altre condizioni possano fare prevedere una compromissione della sicurezza della RFA e non vi sia indicazione alla resezione chirurgica.

Nei pazienti non resecabili e non trattabili con ablazione percutanea (per scarsa visibilità ecografica, contiguità con visceri cavi) va considerato l'impiego di un approccio video-laparoscopico o l'uso di ascite artificiale, da effettuarsi presso Centri esperti.

La RFA mantiene una buona efficacia necrotizzante anche per lesioni oltre i 2 cm e fino a 3 cm (nei confronti anche di eventuali micro-satelliti). Oltre tale diametro, nel paziente non resecabile, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti combinati/sequenziali (chemioembolizzazione + ablazione) in alternativa a RFA con plurime inserzioni.

Terapia adiuvante dopo tecniche radicali (resezione chirurgica o ablazione percutanea)

TERAPIA ADIUVANTE DOPO TECNICHE RADICALI (RESEZIONE CHIRURGICA O ABLAZIONE PERCUTANEA)		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La terapia adiuvante non è raccomandata	Esistono evidenze da studi pilota, ma non di fase III, che alcuni trattamenti adiuvanti possano ridurre l'incidenza di recidiva tumorale e migliorare la sopravvivenza libera da recidiva dopo resezione o ablazione curativa. Questi trattamenti sono: - retinoide aciclico (242) - immunoterapia con linfociti autologhi attivati (243) - TARE con 131Y-Lipiodol (244) - capecitabina (245) - terapia antivirale (soprattutto interferone) (246-249) Tali trattamenti, tuttavia, non sempre hanno prodotto un incremento della sopravvivenza cumulativa, e gli studi sono stati spesso eseguiti su un campione di pazienti ridotto e non hanno ricevuto validazioni esterne.
CASL	La terapia adiuvante non è raccomandata	
AIOM	La terapia adiuvante non è raccomandata	
KLCSG	La terapia adiuvante non è raccomandata	
JSH	La terapia adiuvante non è raccomandata	
AISF	La terapia adiuvante non può oggi essere consigliata come trattamento "routinario" dopo resezione o ablazione. Essa va impiegata nell'ambito di protocolli di studio prospettici	Un grande studio di fase III (STORM trial) di confronto tra sorafenib e placebo dopo un trattamento radicale è risultato negativo, non dimostrando alcun vantaggio di tempo libero da recidiva di HCC per i pazienti trattati con sorafenib (250). Anche le meta-analisi disponibili, basandosi su dati cumulativi (non individuali), non offrono evidenze incontrovertibili. La terapia adiuvante non può attualmente essere consigliata come trattamento routinario per il paziente sottoposto a resezione o ablazione nella pratica clinica. Essa va impiegata nell'ambito di protocolli di studio prospettici volti a validarne l'utilità. L'impiego della terapia antivirale va invece sempre considerato quando esso sia possibile, in considerazione del suo favorevole impatto sulla progressione della epatopatia e la mortalità non indotta dall'HCC (vedi oltre)

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Terapia adiuvante dopo tecniche radicali)

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

In caso di mancata radicalità del trattamento chirurgico o delle terapie locoregionali nei pazienti con HCC in stadio precoce o intermedio, la strategia terapeutica andrà riconsiderata nell'ambito di gruppo multidisciplinare. In particolare, il paziente andrà riallocato alla miglior terapia possibile dal punto di vista della radicalità oncologica. Qualora le tecniche locoregionali o chirurgiche non siano applicabili, va considerata la terapia farmacologica sistemica con sorafenib.

Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE		
	Raccomandazione	Commento
Tutte	La chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) consiste nella infusione nei vasi arteriosi afferenti al tumore di un agente chemioterapico sospeso in Lipiodol, seguita dalla occlusione degli stessi con vari agenti (più spesso Gelfoam). I chemioterapici più utilizzati sono epirubicina, doxorubicina e cisplatino. L'occlusione vascolare non preceduta dall'infusione della sospensione chemioterapico-Lipiodol viene definita embolizzazione transarteriosa (TAE).	La TACE è il trattamento di prima linea per il paziente non candidabile alla chirurgia o alla ablazione (percutanea, laparotomica- o video-laparoscopica) e con un tumore in stadio BCLC B. Il paziente ideale per la TACE appartiene alla classe A di Child-Pugh ed è asintomatico. Nella pratica clinica, la TACE viene sovente utilizzata anche nel paziente in classe B di Child-Pugh. Un recente studio di coorte policentrico giapponese, che raccoglie l'esperienza accumulata in 1296 pazienti appartenenti a questa classe, riporta sopravvivenze attuariali di 82%, 43% e 22% a 1, 3 e 5 anni, rispettivamente, ed una mortalità peri-procedurale dello 0.62% (251) Inoltre, l'analisi retrospettiva dei 156 pazienti in classe Child-Pugh B sottoposti a TACE nell'esperienza ITA.LI.CA non ha rilevato differenze significative di sopravvivenza tra soggetti con punteggio di 8 o 9, ma una prognosi migliore per quelli con punteggio 7 rispetto al gruppo 8+9 (252). Pertanto l'esecuzione della TACE è estendibile al paziente in classe B di Child-Pugh, con punteggio di 7, e/o con PS fino a 1. In uno dei due studi randomizzati che hanno dimostrato la superiorità della TACE rispetto al placebo in termini di sopravvivenza, la TAE non era risultata statisticamente vantaggiosa rispetto al placebo (253). Tuttavia tale studio era stato interrotto precocemente per la superiorità di cTACE rispetto a placebo, impedendo l'eventuale dimostrazione anche della superiorità di TAE rispetto al placebo per la quale vi era una chiara tendenza (253). Successivamente, una meta-analisi ha dimostrato l'utilità sia di cTACE e TAE rispetto al non trattamento (254), non riscontrando differenze significative fra le due tecniche. In una successiva meta-analisi, comprendente 3 studi randomizzati, la superiorità della cTACE rispetto alla TAE risultava ai limiti della significatività statistica ($P=0.052$) (255) Pertanto, in assenza di studi randomizzati primariamente dimensionati e disegnati per confrontare TACE e TAE, evidenze indirette derivate da meta-analisi suggerirebbero l'assenza di differenze significative, in termini di sopravvivenza, tra le due tecniche
EASL & CASL	La chemoembolizzazione (TACE) è raccomandata per i pazienti in stadio intermedio sec. BCLC (multinodulari, asintomatici, senza invasione macrovascolare né metastasi)	
AIOM	La TACE è raccomandata per pazienti che eccedano i criteri di Milano senza invasione macrovascolare né metastasi	

KLCSG	La TACE è raccomandata per pazienti con buon performance status, senza invasione macrovascolare né metastasi, che non siano trattabili mediante terapie chirurgiche o ablativie. La TACE può essere considerata in caso di invasione macrovascolare per pazienti con tumore localizzato e funzione epatica preservata.	
JSH	La TACE (o la TAE) è raccomandata per pazienti con HCC ipervascolarizzato non resecabile, in classe A o B di Child-Pugh che abbia controindicazioni ai trattamenti ablativi percutanei.	
EASL CASL AIOM KCLSG	La TACE non è indicata in pazienti con cirrosi scompensata, disfunzione epatica avanzata, invasione macrovascolare o metastasi extraepatiche.	Le controindicazioni alla TACE sono ulteriormente dettagliate nell'allegato dedicato (allegato "Controindicazioni alla TACE").
AISF	La TACE è indicata per pazienti di stadio intermedio (BCLC B) non candidabili alla chirurgia o alla ablazione Il miglior candidato a TACE è il paziente asintomatico in classe A di Child-Pugh. L'esecuzione della TACE è estendibile al paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7, e/o con PS fino a 1 La TACE non è indicata nei pazienti con: a) ascite intrattabile b) ittero; c) trombosi del tronco portale o di un ramo portale maggiore; d) HCC > 10 cm, Può essere proposta anche in pazienti con early HCC non candidati a chirurgia o ablazione La TACE deve essere eseguita con tecnica selettiva o superselettiva (segmentaria o subsegmentaria) per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della metodica e per aumentarne la probabilità di risposta completa. Qualora in caso di malattia bi-lobare non sia possibile un trattamento superselettivo delle diverse lesioni è suggerito che il trattamento di ciascun lobo venga eseguito in sedute sequenziali, purché in assenza di deterioramento clinico. La presenza di trombosi portale periferica, segmentaria o prossima alla massa neoplastica non è una controindicazione assoluta. In questi pazienti la TACE può essere utilizzata in	

	combinazione con la terapia sistemica. Tale applicazione dovrebbe avvenire nell'ambito di studi clinici controllati.	
Tutte le linee guida	L'uso della TACE con infusione di microsferi embolizzanti, pre-caricate con il chemioterapico (DEB-TACE) ha mostrato simili tassi di risposta rispetto alla TACE tradizionale, con minori eventi avversi sistemici.	Gli studi randomizzati di confronto tra cTACE e DEB-TACE non hanno dimostrato una superiorità di quest'ultima in termini di attività antitumorale e sopravvivenza dei pazienti, mentre il profilo di tossicità sembra essere migliore. (256-258). Nel paziente in classe B di Child-Pugh e/o con PS (ECOG) ≥ 1 la DEB-TACE sembrerebbe preferibile alla cTACE. Tuttavia, sono necessari ulteriori conferme per proporre l'uso preferenziale della DEB-TACE nella pratica clinica. Sebbene la DEB-TACE rappresenti una notevole innovazione tecnologica rispetto alla cTACE, capace di standardizzare meglio la tecnica di esecuzione, una sua preferibilità rispetto a quest'ultima nel trattamento dei pazienti è discutibile per l'assenza di evidenze di una maggiore efficacia e dal suo costo significativamente maggiore. A oggi, quindi, essa viene utilizzata al posto della cTACE più sulla base di una convinzione personale dell'operatore piuttosto che sulla forza delle evidenze. Dal punto di vista clinico entrambe le tecniche possono essere indifferentemente utilizzate dall'operatore.
Tutte le linee guida	Procedure di embolizzazione poco selettive non sono raccomandate.	La TACE deve essere quanto più possibile selettiva (segmentaria o sub-segmentaria) per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio e per aumentarne l'effetto necrotizzante, come recentemente dimostrato anche sui fegati espantati (259). In caso di malattia bi-lobare e qualora non sia possibile un trattamento superselettivo delle diverse lesioni, il trattamento di ciascun lobo va eseguito in sedute sequenziali, distanziate di almeno 1 mese, in assenza di deterioramento del quadro clinico.
EASL AIOM KLCSG AISF	Per la valutazione della risposta alla TACE si raccomanda di utilizzare i criteri RECIST modificati.	I criteri RECIST modificati tengono conto della entità della necrosi indotta dal trattamento e non solo della riduzione della massa (260), ispirandosi alle linee guida EASL del 2001 (261). Tale filosofia appare pertanto più adeguata alla valutazione dell'efficacia della TACE dei criteri RECIST convenzionali. Tuttavia i criteri mRECIST propongono un massimo di due lesioni target per organo (260), mentre chiaramente per la valutazione della TACE vanno considerate tutte le lesioni oggetto di trattamento.
EASL KLCSG	Per valutare il risultato della TACE si raccomanda di utilizzare TC o MR multifasiche.	Dopo cTACE il confronto tra RM e TC multifasiche dimostra una superiorità della RM poiché i rilievi della TC tendono a sottostimare la presenza di tumore vitale per effetto del ristagno del Lipiodol che provoca artefatti tipo indurimento del fascio (in inglese "beam hardening") (262-264). Inoltre, la RM è più sensibile e specifica della TC (262) specie se effettuata con tecnica di sottrazione della fase arteriosa (265). Dopo DEB-TACE, TC ed RM multifasiche possono essere invece considerate equivalenti per efficacia nel valutare la risposta tumorale. In presenza di poche (1 o 2 lesioni) o specifiche aree di un nodulo sospette per persistenza di tessuto neoplastico vitale, la CEUS è in grado di confermare la persistenza di malattia attiva all'interno di tumore trattato con TACE dimostrando la presenza di tessuto intra-lesionale che presenti perfusione arteriosa (266, 267).

EASL JSH	E' indicato un primo controllo radiologico post-TACE a 30 giorni ed i successivi ogni 3 mesi.	Nessun adattamento rispetto alla raccomandazione.(268) sul controllo a un mese circa. Dopo una dimostrazione di risposta completa, l'imaging va mantenuto ogni 3 mesi per il rischio di recidiva locale e non locale e di invasione vascolare. L'utilizzo di una tecnica contrastografica radiologica (TC/RM) ogni 6 mesi intervallata da ecografia convenzionale nei periodi che si frappongono può considerarsi adeguata tanto quanto una indagine radiologica (CT/RM) con contrasto ogni 3 mesi in quanto non vi sono dimostrazioni che un follow-up molto stretto sia in grado di prolungare la sopravvivenza. L'uso unicamente di ecografia convenzionale nel follow-up post TACE non appare comunque adeguato.
AIOM	La TACE può essere ripetuta ad intervalli regolari (di solito ogni 2 mesi, fino a risposta completa e comunque per non più di 3 volte sugli stessi noduli) o "a domanda", in base alla risposta al precedente trattamento.	Una meta-analisi ha dimostrato che la risposta completa alle terapie transarteriose si verifica nel 44±30% dei casi, ed una necrosi >50% nell'85±22% dei casi(255). Esperienze più recenti, basate sulla valutazione istopatologica del fegato espuntato (122 HCC), riportano una necrosi istologica media dopo cTACE pari a circa il 60% per noduli ≤2 cm, del 68% in quelli fra 2 e 3 cm, e del 76% in quelli da 3.1 a 5 cm; con la tecnica superselettiva, la necrosi istologica completa veniva raggiunta nel 54% delle lesioni, ma nel 92% di quelle fino a 3 cm (259) La TACE provoca un danno, in genere limitato, anche al fegato non neoplastico. Tuttavia, nel 7% circa dei trattamenti, questa procedura precipita un'insufficienza epatica grave ed è responsabile di un tasso mediano di mortalità a 30 giorni del 2.4% (intervallo: 0-9.5%)(255) Inoltre, la frequente (>60% di trattamenti) comparsa della sindrome post-embolizzazione peggiora transitoriamente (per qualche settimana) la qualità di vita del paziente (255) Infine, l'esecuzione della TACE ha costi sanitari elevati (268).
AIOM AISF	Il gruppo di esperti AISF considera fallita la TACE in caso di mancanza di risposta oggettiva della lesione trattata dopo due procedure. Tuttavia, in considerazione di distribuzione bilobare, numero delle lesioni e tollerabilità da parte del paziente, il numero di sessioni per definire il fallimento deve essere stabilito caso per caso nel contesto di una valutazione decisionale multidisciplinare e può variare grandemente su base individuale.	Il Comitato si allinea alle raccomandazioni AISF (3) e conferma che si possa considerare fallito il tentativo terapeutico con TACE se la lesione trattata non mostri, dopo due trattamenti, una risposta oggettiva secondo i criteri RECIST modificati (260, 268). Tuttavia, il numero massimo di TACE effettuabili nel singolo paziente va definito multidisciplinarmente in relazione alla distribuzione lobare o bi-lobare del tumore, alla risposta della lesione trattata e alla tolleranza individuale al trattamento.

AFFERMAZIONI CONCLUSIVEMULTISOCIETARIE (TACE)

La TACE è la terapia più utilizzata nella pratica clinica e rappresenta il trattamento di prima linea nel paziente con stadio tumorale BCLC A o B non candidabile alla chirurgia (resettiva o trapiantologica) o alla terapia ablativa.

Il candidato ideale alla TACE è quello in classe funzionale Child-Pugh A esenza sintomi correlati alla neoplasia (PS 0). La TACE può comunque essere effettuata anche nel paziente in classe di Child-Pugh B, con punteggio di 7, e/o con PS 1.

La TACE è controindicata nei pazienti con ittero, con ascite non controllata dalla terapia diuretica, con trombosi del tronco portale o di un ramo portale maggiore nel lobo affetto (di qualsiasi natura sia la trombosi), con tumore di dimensioni >10 cm. Un elenco più ampio delle controindicazioni assolute e relative è riportato nello scheda specifica in allegato.

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva/superselettiva, al fine di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio ed aumentare la probabilità di risposta completa al trattamento. In caso di malattia bi-lobare non trattabile con approccio superselettivo, il trattamento di ciascun lobo va eseguito in sedute separate ed intervallate da un periodo di tempo (in genere un mese) che permetta il ristabilirsi dei parametri di funzione epatica sui valori pre-TACE.

Il numero massimo di TACE effettuabili nel singolo paziente non può essere stabilito a priori, ma va definito multidisciplinarmente in relazione alla estensione lobare o bilobare degli HCC, alla risposta delle lesioni trattate, alla tolleranza al trattamento ed alla tipologia e tempistica di comparsa di nuove lesioni. La presenza di invasione tumorale portale periferica, segmentaria/subsegmentaria, nella sede del tumore non è una controindicazione assoluta alla TACE. In questi pazienti la TACE può essere eseguita come integrazione della terapia sistemica (terapia combinata), nell'ambito di studi clinici controllati.

Ad oggi, non vi sono sufficienti evidenze che supportino la superiorità della TACE sulla TAE in termini di sopravvivenza dei pazienti. L'uso della DEB-TACE non ha fornito un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla TACE convenzionale con Lipiodol.

La risposta tumorale al trattamento transarterioso deve essere valutata con l'imaging (TC o RM) a circa un mese dal trattamento, adottando i criteri dimensionali mRECIST o EASL per ogni lesione trattata (vedi sezione su valutazione risposta ai trattamenti). Nel caso di sospetto, alla TC/RM, di persistenza di aree di tessuto neoplastico vitale nelle lesioni trattate, la CEUS può essere utile per dirimere il dubbio, purchè le lesioni siano visibili all'ecografia convenzionale.

Nel controllo post-TACE del paziente con HCC in stadio intermedio va inserito, periodicamente, anche uno studio d'immagine del torace, visto il significativo rischio di disseminazione extra-epatica.

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

Si considera fallito il trattamento con TACE qualora la lesione trattata non mostri una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Il fallimento è anche sancito, indipendentemente dal numero di sedute eseguite, dalla comparsa di invasione vascolare neoplastica o metastasi (progressione intrattabile).

Un algoritmo decisionale per le decisioni dopo la prima TACE è riportato in allegato.

Radioembolizzazione transarteriosa (TARE)

RADIOEMBOLIZZAZIONE		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La radioembolizzazione transarteriosa selettiva (TARE) con iniezione di lipiodol-I¹³¹ o con microsfere radiomarcate con Ittrio⁹⁰ (isotopo β-emittente) richiede un'alta specializzazione. Le microsfere radiomarcate con Ittrio⁹⁰ hanno un effetto embolizzante minimo e, quindi, possono essere impiegate anche in presenza di trombosi portale. Esistono studi di coorte che riportano sopravvivenze mediane di circa 17 mesi nei pazienti in stadio BCLC intermedio e 12 mesi in quelli con trombosi portale. Circa un 20% dei pazienti va incontro a tossicità epatica. Non esistono studi randomizzati di confronto fra TARE vs TACE o sorafenib che sono necessari per definire il ruolo della TARE nel trattamento del paziente in stadio intermedio e avanzato.	1) La sopravvivenza mediana dei pazienti in classe Child-Pugh A e B sottoposti a TARE è risultata pari a 17.2 e 7.7 mesi, rispettivamente (269, 270). Uno studio italiano prospettico di fase II che ha arruolato 52 pazienti con HCC intermedio o avanzato riporta una risposta oggettiva alla TARE nel 40% dei casi e una sopravvivenza mediana di 15 mesi, con un vantaggio non significativo in favore dei pazienti senza trombosi portale (18 vs 13 mesi) (271). 2) Uno studio multicentrico prospettico coreano condotto su 40 pazienti in stadio BCLC B o C trattati con TARE riporta un tasso di sopravvivenza a 3 anni pari al 75% (272)
CASL	La TARE è utilizzabile anche nel paziente con trombosi portale e, seppure non esistano studi randomizzati di confronto con la TACE, sembra fornire risultati sovrapponibili con minore tossicità. In uno studio, la TARE è risultata superiore alla TACE nel produrre un efficace down-staging in previsione di trapianto, anche se i risultati post-trapianto a lungo termine non sono stati riportati. Il confronto fra la combinazione TARE + sorafenib vs sorafenib da solonel trattamento dei pazienti con HCC in stadio avanzato è oggetto di studi di fase III, attualmente in corso.	3) Nei pazienti sottoposti a TARE la trombosi di un ramo portale intraepatico non rappresenta un fattore predittivo negativo (270, 273-275). Nello studio prospettico italiano, la sopravvivenza mediana dei pazienti con trombosi del tronco portale era di 9 mesi, mentre quella dei soggetti con trombosi dei rami intraepatici raggiungeva i 17 mesi (271). Un risultato del tutto analogo (17 mesi) è stato ottenuto anche da un altro più recente studio prospettico italiano, condotto su un'ampia casistica (276).
AIOM	Esiste un solo studio randomizzato che ha confrontato la TARE con Lipiodol I¹³¹ vs TACE convenzionale. Esso dimostra un'equivalenza delle due metodiche in termini di risposta tumorale e sopravvivenza globale. La TARE con Y⁹⁰ può essere eseguita anche in pazienti con trombosi portale e, in alcuni casi, essa ha prodotto la regressione del trombo neoplastico. Esistono diverse casistiche che riportano l'utilità della TARE in pazienti con trombosi portale, anche nel soggetto anziano. A tutt'oggi non vi sono studi randomizzati che dimostrino che TARE è superiore o equivalente al trattamento con sorafenib nei soggetti con HCC e trombosi portale	4) Due studi di coorte hanno documentato l'equivalenza terapeutica fra cTACE e TARE in termini di sopravvivenza globale e tossicità nel paziente con HCC non resecabile (277, 278). 5) Uno studio condotto su ampia casistica ha dimostrato minori effetti tossici sistemici e un tempo di progressione tumorale (TTP) migliore con TARE rispetto alla TACE (279).

	neoplastica. La TARE richiede un elevato livello di specializzazione e non può essere eseguita in caso di shunting polmonare >20% o di anomalie vascolari che possano causare l'irradiazione di organi cavi (stomaco ed intestino), responsabile di gravi gastriti ed ulcere.	6) La TARE risulta superiore alla TACE nell'ottenere un <i>down-staging</i> efficace (rientro nei criteri oncologici di trapiantabilità): 58% vs 31% dei casi trattati (280).
KLCSG	La TARE può essere effettuata in sicurezza anche nei pazienti con trombosi portale. Rispetto alla TACE, la sindrome post-embolizzazione e gli eventi avversi sistemici sono meno frequenti (l'effetto indesiderato più frequente è la fatica). Tuttavia, la TARE può causare eventi avversi gravi, come la polmonite attinica e ulcerazioni gastroduodenali. La sua esecuzione richiede quindi una meticolosa preparazione e una grande esperienza. E difficile fornire indicazioni riguardo all'impiego di questa tecnica, mancando i risultati di studi randomizzati di confronto con i trattamenti standard e studi di costo-efficacia.	7) Uno studio retrospettivo italiano ha confrontato la sopravvivenza dei pazienti Child-Pugh A/B, performance status ≤1, e con HCC intermedio-avanzato trattati con sorafenib (74 casi) o con TARE (63 casi): la sopravvivenza mediana è risultata simile nei due gruppi (14.2 vs 13.4 mesi); l'equivalenza prognostica si è confermata anche nel sottogruppo di 32 pazienti appaiati con rapporto 1:1 per i fattori confondenti (281).
JSH	Argomento non affrontato	8) I risultati dei 2 studi randomizzati oggi disponibili soffrono di un rischio molto elevato di essere influenzati da distorsioni, basandosi su un campione molto limitato di pazienti (28 casi in uno e 40 nell'altro), per cui non è oggi possibile trarre da essi solide conclusioni in termini di sicurezza ed efficacia (282, 283) Le indicazioni e controindicazioni alla TARE sono elencate nella scheda in allegato "Criteri TARE".
AISF	La TARE può essere indicata nel paziente con tumore grande/ multifocale o con trombosi portale neoplastica (HCC localmente avanzato), nell'ambito di studi clinici prospettici che ne valutino il profilo di costo-efficacia	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Radioembolizzazione)

La TARE è una forma di brachiterapia nella quale la sorgente radioattiva viene immessa nella rete vascolare tumorale per via transarteriosa. Si tratta di una tecnica costosa e complessa, che richiede un elevatissimo grado di specializzazione e con un potenziale di elevata tossicità epatica, gastro-duodenale e polmonare (vedi allegato "criteri TARE" su indicazioni e

controindicazioni). Pertanto, essa dovrebbe essere eseguita solo in centri di riferimento per le malattie neoplastiche epatiche con grande esperienza specifica in questa terapia.

La TARE, avendo un effetto embolizzante minimo, può essere effettuata in sicurezza anche in presenza di trombosi portale, sia del tronco principale sia dei rami intraepatici.

Questa tecnica può essere impiegata, come trattamento di prima linea, nei pazienti con conservata funzione epatica (punteggio Child-Pugh ≤ 7 , bilirubina ≤ 2.0 mg/dl e senza ascite clinicamente documentabile) e tumori grandi/multifocali o con trombosi portale (HCC localmente avanzato), condizioni nelle quali la TACE risulta poco efficace o controindicata.

La TARE si è dimostrata assai efficace come trattamento neoadiuvante per trapianto di fegato (nell'ambito di protocolli di down-staging).

Questa brachiterapia può essere utilizzata come approccio di seconda linea nel paziente non responsivo alla TACE ma con adeguato accesso vascolare epatico o nei pazienti non responsivi o intolleranti alle terapie farmacologiche sistemiche.

Si sottolinea che non sono ancora disponibili i risultati di diversi studi randomizzati di confronto fra TARE (o la combinazione di TARE+sorafenib) e sorafenib che, ad oggi, rappresenta l'unico trattamento dimostrato capace di prolungare la sopravvivenza, rispetto al placebo, nel paziente in classe Child-Pugh A e con HCC avanzato o intermedio refrattario/non candidabile alla TACE. Tali studi, insieme alla valutazione del rapporto costo-efficacia dei trattamenti, permetteranno di delineare con maggiore precisione il ruolo della TARE nella terapia dell'HCC. Allo stato attuale delle conoscenze, è raccomandabile che tale trattamento venga eseguito solo in pazienti selezionati multidisciplinariamente da centri esperti che non siano buoni candidati per i trattamenti standard.

Trattamenti locoregionali combinati

TRATTAMENTI LOCOREGIONALI COMBINATI		
	Raccomandazione	Commento
AISF	Eventuali trattamenti locoregionali combinati vanno considerati per HCC multifocale (ciascun nodulo > 3 cm) dopo valutazione multidisciplinare e su base individuale Non esistono raccomandazioni specifiche nelle restanti linee guida.	1) Esistono evidenze che i trattamenti locoregionali combinati (TACE + ablazione percutanea) aumentino la risposta tumorale alla terapia, ampliando il volume di necrosi tumorale ottenibile (284-290). Secondo una recente revisione sistematica della letteratura con meta-analisi (290) che ha incluso 7 studi randomizzati, la combinazione di TACE e ablazione percutanea appare più efficace dell'ablazione isolata sia in termini di tasso di recidiva sia di sopravvivenza. Il maggior vantaggio è atteso particolarmente nei tumori di maggiori dimensioni (oltre 3 cm) tra quelli suscettibili di ablazione percutanea, tuttavia la realizzazione tecnica di tale combinazione è certamente più complessa di ciascuna singola procedura isolata. 2) La combinazione di trattamenti locoregionali consente la massima duttilità nella scelta terapeutica per ogni singolo nodulo, sia in caso di primo trattamento che di ritrattamento della stessa lesione o di una nuova lesione. La decisione di utilizzare trattamenti locoregionali combinati e/o sequenziali offre alcuni vantaggi teorici, migliorando il costo/beneficio dell'approccio locoregionale. Tale approccio va definito interdisciplinarmente e proposto su base individuale

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Trattamenti locoregionali combinati)

La combinazione di trattamenti locoregionali permette di raggiungere la massima personalizzazione terapeutica per ogni paziente e per ogni nodulo, sia in caso di primo trattamento che di ritrattamento della stessa lesione o di comparsa di una nuova lesione.

Evidenze derivanti da studi di revisione e studi meta-analitici suggeriscono una superiorità dei trattamenti locoregionali combinati (TACE+ablazione) rispetto alla sola ablazione. Tuttavia, non esistono standardizzazioni in termini di modalità e tempistiche di esecuzione della combinazione terapeutica che consentano di suggerire uno standard operativo di riferimento. Pertanto, tale approccio va definito interdisciplinarmente e proposto su base individuale.

Terapia sistemica

TERAPIA SISTEMICA PER HCC		
	Raccomandazione	Commento
EASL AISF	Sorafenib è raccomandato come trattamento standard per i pazienti in stadio BCLC-C con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A) o per quelli in progressione dopo trattamenti locoregionali. La chemioterapia sistemica, gli agenti ormonali (es. tamoxifen e antiandrogeni), immunoterapia e farmaci a base di erbe non sono raccomandati per la gestione clinica dell'HCC L'inclusione in trial clinici o le cure palliative sono raccomandate dopo fallimento con Sorafenib in prima linea Le cure palliative dovrebbero essere proposte ai pazienti in BCLC-D	Nel complesso tutte le linee guida del mondo sono unanimemente concordi nell'indicare sorafenib come unico trattamento sistemico utilizzabile per pazienti con HCC avanzato o con HCC in progressione a fronte di trattamenti loco-regionali, con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A) sulla base delle più forti evidenze scientifiche (studi randomizzati controllati di fase III (291, 292) (vedi Allegato su "Sorafenib, modifica dose e ulteriori terapie"). Le linee guida EASL non forniscono indicazioni sulla dose di sorafenib e lo schema da somministrare e la possibilità di riduzione della dose nei pazienti con effetti collaterali, che sono invece prodotti dalle linee guida AIOM (vedi Allegato su "Raccomandazioni su riduzione di dose e sospensione terapia con Sorafenib") e AISF. Inoltre, gli autori riconoscono l'impossibilità di fornire indicazioni chiare per il trattamento di pazienti in classe Child-Pugh B. Si noti che l'immunoterapia citata nelle linee guida EASL non include le nuove terapie immunologiche ancora in fase di sperimentazione per l'HCC (es. inibitori dei "check-point")
CASL	I pazienti in progressione dopo due TACE dovrebbe essere considerato per Sorafenib o per sperimentazioni cliniche che valutino il Sorafenib in combinazione con TARE o con radioterapia stereotassica. Il Sorafenib è la terapia di prima linea in pazienti con HCC avanzato per presenza di invasione vascolare o metastasi extraepatiche (BCLC-C) oppure nei pazienti in progressione dopo TACE. Il Sorafenib dovrebbe essere usato solo in pazienti con funzione epatica conservata (Child Pugh classe A).	L'affermazione sull'uso potenziale della chemioterapia presente nelle linee guida AIOM non è una raccomandazione "formale". Infatti, riconosce i risultati di sopravvivenza libera da malattia (PFS) di FOLFOX4 versus doxorubicina in un trial condotto in Asia (293). In accordo con lo schema metodologico usato in queste linee guida, il livello (1-) di evidenza attribuito a questo studio dovuto all'alto rischio di vizi metodologici e alla mancanza di validazione esterna non consente di realizzarne una raccomandazione. Inoltre tale raccomandazione appare sorpassata dalla presentazione dei dati in seconda linea con regorafenib (294).
AIOM	Per i pazienti con HCC avanzato, o per quei pazienti in progressione locoregionale, con funzionalità epatica ben conservata (Child-Pugh A) il trattamento con sorafenib deve essere considerato il trattamento standard. Per i pazienti con HCC senza funzionalità ben preservata (Child-Pugh B), sorafenib non dovrebbe essere considerato il trattamento standard. Tamoxifen e antiandrogeni non devono essere somministrati ai pazienti con HCC La chemioterapia con FOLFOX4 può essere considerata come trattamento palliativo in pazienti senza disfunzione epatica in caso di fallimento di terapia con sorafenib	Alcuni recenti studi osservazionali suggeriscono che la sicurezza della somministrazione del sorafenib ai pazienti Child-Pugh B sia comparabile a quella dei pazienti Child-Pugh A. (295-297). Sulla base di tali dati alcune società si sono spinte a pubblicare raccomandazioni intermedie (es. "... possono essere considerate...") sulla somministrazione del sorafenib in pazienti Child-Pugh B. Va comunque sottolineato come la prognosi dei pazienti trattati con sorafenib sia peggiore nei pazienti con funzionalità epatica alterata (Child-Pugh B) e ascite rispetto ai pazienti Child-Pugh A. In Italia è in corso uno studio randomizzato di miglior terapia di supporto ± sorafenib per pazienti con HCC in classe Child-Pugh B finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Tale studio potrebbe essere il primo a fornire risultati attendibili, derivanti da un trial ben disegnato e focalizzato, in grado quindi di dare risposte definitive sull'uso del sorafenib nei pazienti in classe funzionale B di Child-Pugh. Le linee guida Coreane suggeriscono anche i possibili rimedi ai frequenti eventi avversi del sorafenib.

KLCSG	Sorafenib è indicato per pazienti con HCC con funzionalità epatica ben conservata (Child-Pugh A), buon performance status, e diffusione di malattia ai linfonodi regionali o extraepatica o con progressione di malattia dopo altre terapie oppure HCC con invasione vascolare Sorafenib è da considerare anche per pazienti in classe Child-Pugh B ed affetti dalle altre condizioni sopra indicate. La chemioterapia citotossica può essere considerata per HCC avanzato nei pazienti con funzionalità epatica ben conservata in cui il Sorafenib abbia fallito	Alcuni lavori osservazionali hanno mostrato come l'insorgenza di eventi avversi, specie dermatologici, ipertensione arteriosae diarrea, nei primi due mesi di terapia(298, 299)) oppure, a significato analogo, la necessità di almeno un dimezzamento del dosaggio di sorafenib per eventi avversi siano associati a miglior sopravvivenza(61). Questi dati sono particolarmente importanti per motivare il paziente al mantenimento della terapia pur a fronte di eventi avversi e indicano la necessità di un'attenta gestione del paziente, specie nei primi mesi di trattamento, al fine di aggiustare il dosaggio per quanto necessario, evitando precoci sospensioni definitive prima della rivalutazione radiologica. Infatti in caso di eventi avversi che risultino gestibili i pazienti hanno buone probabilità di beneficio dal trattamento.
JSH	Il trattamento con Sorafenib è indicato per pazienti in cui è controindicata la resezione epatica, il trapianto o le terapie loco-regionali, con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A) e buon performance status La terapia ormonale non è raccomandata poichè inefficace contro l'HCC	Per quanto riguarda la scelta del momento della sospensione in caso di progressione va considerata la tempistica di tale occorrenza, la tollerabilità del trattamento e le modalità di azione di questa terapia sistemica, che migliora la prognosi tramite un rallentamento della progressione tumorale, piuttosto che una riduzione della neoplasia in termini dimensionali. Pertanto il momento della sospensione in caso di progressione radiologica secondo criteri mRECIST che sia occorsa solo a rivalutazione successive alla prima, talora anche molti mesi dopo l'inizio della terapia, va ponderato caso per caso e non lasciato unicamente all'imaging. Andranno in particolare presi in considerazione, in attesa della prescrivibilità di terapia di seconda linea con regorafenib in Italia, la disponibilità e idoneità a trattamenti di seconda linea sperimentali e il fatto che nello studio registrativo SHARP era comunque prevista la prosecuzione della terapia dopo progressione radiologica in caso di giudizio di beneficio clinico.(291)Pertanto andrà giudicata caso per caso la possibilità di proseguire la terapia con sorafenib se, considerando la durata del trattamento e modalità di progressione, lo si ritenga di potenziale beneficio (300, 301). Trattamenti sistemici di prima linea diversi dal sorafenib al momento non sono raccomandati dopo l'evidenza che questi non siano in grado di modificare la prognosi dei pazienti con HCC. Nel caso di FOLFOX4, due tra le linee guida considerate (AIOM e KLCSG-NCC) menzionavano un trial con FOLFOX4 versus doxorubicina in una popolazione comprendente differenti nazioni Asiatiche (293) Due punti importanti indeboliscono la generalizzabilità dello studio nella popolazione italiana: 1) le differenze nell'incidenza della componente di eziologia virale nella popolazione Asiatica (in cui si riscontra soprattutto HBV a differenza di quella italiana dove prevale HCV) pare comportare una prognosi diversa 2) Doxorubicina non è un trattamento standard, dopo l'evidenza di inefficacia, e non può essere considerato come braccio di controllo affidabile, come invece adottato in uno studio cui alcune linee guida fanno riferimento per consigliare la chemioterapia sistemica. Il verificarsi di eventi avversi con sorafenib, in particolare di pertinenza dermatologica, è stato riportato essere associato a un miglior risultato di sopravvivenza (302). Inoltre, la riduzione della dose di sorafenib per fare fronte all'insorgenza di eventi avversi non comporta alcun peggior risultato rispetto al mantenimento della dose piena (61), piuttosto si sono

		evidenziate sopravvivenze particolarmente interessanti, dato che potrebbe essere ascrivibile alla miglior prognosi dei pazienti che sviluppano alcuni eventi avversi. A fine giugno 2016 sono stati presentati i dati dello studio RESORCE(294), che ha confrontato in modo randomizzato 2:1 regorafenib, un inibitore di Tirocin Kinasi vs placebo in seconda linea in pazienti Child-Pugh A in progressione tumorale ma tolleranti il sorafenib. Tale studio ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza globale per i pazienti trattati con regorafenib, per cui in questa categoria di pazienti regorafenib deve essere considerato il nuovo trattamento standard di seconda linea[ma conregistrazione della indicazione e prescrivibilità non ancora raggiunte in Italia al 2016] I dati definitivi dello studio non sono ancora stati presentati, ma è presumibile che la combinazione sequenziale di sorafenib e regorafenib possa portare complessivamente ad un importante miglioramento della prognosi di pazienti con HCC avanzato o intermedio non suscettibile di terapie locoregionali rispetto alla situazione fino al 2016 e tolleranti il Sorafenib.
AISF	Il trattamento con sorafenib a dose piena è il trattamento raccomandato per pazienti con HCC e funzione epatica conservata non candidabili a terapia chirurgica/ locoregionale o che non abbiano risposto alla TACE Nel caso di intolleranza al farmaco è raccomandato saggiare la tolleranza individuale a dosaggio dimezzato (400 mg/die) prima della sospensione definitiva. I pazienti con HCC non trattabili devono ricevere terapie sintomatiche per il controllo del dolore e supporto nutrizionale e psicosociale	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Terapia sistemica)

Sulla scorta dei risultati di due grandistudi randomizzati in doppio cieco contro placebo, il sorafenib rappresenta il trattamento raccomandato per i pazienti con funzione epatica conservata (Child-Pugh A) e stadio di malattia avanzato (BCLC-C) e per quelli in stadi più precoci in cui la TACE è controindicata o ha fallito.

Per i pazienti in classe Child-Pugh B, la terapia con sorafenib dovrebbe essere somministrata solo nel contesto di studi controllati.

Lo sviluppo di eventi avversi durante terapia con sorafenib non deve essere considerato negativamente in quanto l'insorgenza di alcuni di essi (dermatologici soprattutto, ma anche ipertensione arteriosa e diarrea) si associa ad una migliore risposta terapeutica. Pertanto, la comparsa di eventi avversi dovrebbe piuttosto portare all'individuazione, per quanto possibile, della dose massima tollerata, evitando l'interruzione precoce del trattamento.

A maggio 2016 sono stati annunciati i dati dello studio RESORCE che ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con regorafenib in confronto a placebo per i pazienti Child-Pugh A in progressione tumorale ma tolleranti il sorafenib. Questa tipologia di pazienti avrà pertanto indicazione al trattamento con regorafenib quando il farmaco sarà disponibile in Italia, (condizione non raggiunta al 2016).

In attesa della disponibilità di regorafenib nella pratica clinica, in caso di progressione tumorale radiologica si deve considerare la possibilità di arruolamento del paziente in sperimentazioni cliniche di terapie di seconda linea. La stessa indicazione è valida e varrà in futuro per i pazienti che non tollerano il sorafenib o che progrediscono o non tollerano il regorafenib.

In caso di progressione radiologica e nel caso in cui il paziente non sia arruolabile in studi clinici, va considerata la possibilità di proseguire la terapia con sorafenib se, considerando durata del trattamento e modalità di progressione, lo si ritenga di potenziale beneficio secondo giudizio clinico.

Molti studi clinici recenti volti a valutare l'efficacia di nuove terapie sistemiche richiedono inderogabilmente una conferma istologica o la disponibilità di campioni tumorali al fine di confermare che si tratti di un HCC (e non di forme con componente colangiocellulare) e di identificare possibili predittori di risposta, o di selezionare i pazienti sulla base di caratteristiche molecolari pertinenti al farmaco in studio. Pertanto, un campionamento istologico può essere giustificato alla luce del potenziale arruolamento in studi clinici anche in pazienti che abbiano già una diagnosi radiologica o una precedente diagnosi istologica di HCC, in quanto in tale contesto il potenziale beneficio clinico prevale ampiamente sui possibili rischi associati alla biopsia.

Octreotide, interferone, antiandrogeni, tamoxifene e chemioterapici tradizionali per via sistemica o per infusione selettiva transarteriosa si sono dimostrati inefficaci o hanno dato risultati peggiorativi. Il basso numero di pazienti trattati con megestrolo non consente di trarre conclusioni attendibili sull'efficacia di questo farmaco. Per tali ragioni queste terapie non sono raccomandate e non dovrebbero essere proposte se non nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Radioterapia esterna

RADIOTERAPIA ESTERNA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La radioterapia tridimensionale conformazionale a fasci esterni è in corso di valutazione. Al momento non ci sono evidenze che supportino questo approccio terapeutico nell'epatocarcinoma.	L'impiego del trattamento radioterapico dell'HCC è stato limitato dalla tossicità epatica della radioterapia, ma il progressivo miglioramento delle metodiche di imaging, dei piani di trattamento e delle modalità di erogazione l'hanno resa un'opzione praticabile, particolarmente in pazienti con controindicazioni alla chirurgia o all'ablazione percutanea (dimensioni superiori ai 3 cm, vicinanza al diaframma, ai grossi vasi o alla colecisti). Tuttavia, non sono stati pubblicati i risultati di studi controllati e randomizzati con la radioterapia nell'HCC e pertanto non è noto se essa sia superiore ad altre opzioni terapeutiche a parità di stadio. La radioterapia può essere utile per il trattamento palliativo delle metastasi ossee, cerebrali, o in altre sedi.
CASL	Le evidenze non sono sufficienti a raccomandare la radioterapia interna o esterna per il trattamento dei pazienti con epatocarcinoma.	
AIOM	Argomento non affrontato	
KLCSG	La radioterapia a fasci esterni può essere praticata in pazienti con epatocarcinoma in classe Child A o B eccellente e se il volume totale epatico irradiato con una dose ≥ 30 Gy è $\leq 60\%$. La radioterapia a fasci esterni può essere considerata nei pazienti con epatocarcinoma 1. non eleggibili per la resezione chirurgica, il trapianto, RFA, PEI o TACE. 2. con risposta incompleta alla TACE, sempre che sia rispettato il criterio dose/volume. 3. con invasione portale, sempre che sia rispettato il criterio dose/volume. 4. per alleviare i sintomi causati dall'epatocarcinoma o dalle sue metastasi.	
AISF	Argomento non affrontato	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Radioterapia esterna)

La radioterapia può essere utile per il trattamento palliativo delle metastasi ossee, cerebrali, o in altre sedi.

La radioterapia stereotassica può essere valutata con possibile intento curativo in centri esperti per il trattamento di lesioni in stadio di HCC precoce non suscettibili di terapie chirurgiche o locoregionali per motivi tecnici in pazienti compensati.

Valutazione dell'efficacia dei trattamenti

VALUTAZIONE EFFICACIA TRATTAMENTI		
	Raccomandazione	Commento
EASL	Valutazione della risposta. La valutazione della risposta nell'HCC deve essere basata sui criteri RECIST modificati (mRECIST). L'uso dei cambiamenti degli oncomarker sierici (es. AFP) per la valutazione della risposta è ancora oggetto di studio e non può essere adottato per modificare la terapia. TC o RM sono le tecniche raccomandare per valutare la risposta a 1 mese dopo resezione. Le strategie di follow up per il rilevamento della recidiva prevedono una tecnica di immagine ogni 3 mesi per il primo anno e poi ogni 6 mesi successivamente per almeno i primi due anni. Successivamente è raccomandata una ecografia periodica ogni 6 mesi. Per la valutazione della progressione (in terapia sistemica) è raccomandata una TC o RM ogni 6-8 settimane.	La risposta al trattamento per HCC non dovrebbe essere valutata mediante i criteri RECIST convenzionali, che sono puramente basati sulle dimensioni del tumore, tenendo conto che le tecniche locoregionali e le terapie sistemiche non hanno meccanismi di azione che portino in prima battuta a una riduzione delle dimensioni, anche in caso di piena efficacia, quanto piuttosto mirano ad indurre una abolizione/riduzione del tessuto tumorale vitale (identificabile in quanto ancora perfuso). La filosofia di tali aggiornamenti è stata inizialmente presentata nelle linee guida EASL del 2001 (261), e una precisa codifica procedurale di tali nuovi criteri, in linea con le classificazioni dei RECIST convenzionali, è formalmente presentata con il nome di criteri mRECIST nel 2010 ((260) Tuttavia i criteri mRECIST definiscono un numero massimo di 2 lesioni bersaglio per organo che appare inadatto ai trattamenti locoregionali, in cui la valutazione dovrebbe comprendere il grado di risposta di tutti i noduli di HCC documentati prima del trattamento. Inoltre una valutazione di risposta parziale per riduzione del 30% del massimo diametro di tessuto tumorale perfuso appare valido per le terapie sistemiche ma troppo debole per le terapie locoregionali dove l'obiettivo del trattamento è una necrosi completa. Pertanto per le terapie locoregionali sembra più ragionevole adottare i criteri EASL del 2001 (261) che definiscono risposta parziale una riduzione dell'area di sezione perfusa del nodulo di almeno il 50%, seppure non indichino con quali sistemi valutare tale area e la possibile variabilità di giudizio. Una descrizione topografica della sede di tessuto che permane attiva appare raccomandabile. Inoltre la valutazione di risposta secondo EASL (261) può essere adatta alla gestione clinica ma potrebbe risultare inaffidabile per studi di ricerca clinica dove criteri più stringenti e codificati sono raccomandabili.
CASL	Non riportato	
AIOM	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	
KLCSG	La risposta al trattamento per HCC dovrebbe essere valutata mediante criteri RECIST e RECIST modificati. I pazienti con risposta completa dopo trattamento dovrebbero essere seguiti con studi di imaging (TC o RM con mdc o RM con mdc epatospecifico) e con marcatori sierologici tumorali ogni 2-6 mesi nei primi 2 anni; quindi mediante regolari follow-up ad intervalli individualizzati	
JSH	Dopo resezione o ablazione percutanea è raccomandato stretto follow-up con concomitante uso di marcatori tumorali ed esami di imaging	Differentemente dalla condizione di risposta parziale o stabilità di malattia alle terapie locoregionali, dove i criteri EASL sembrano preferibili a quelli mRECIST per codificare risposta parziale (PR) o stabilità di malattia (SD), si ritengono invece appropriati i criteri mRECIST in caso di risposta completa (CR) e malattia in progressione (PD).

AISF	La risposta tumorale all'ablazione percutanea può essere valutata con CEUS o TC o RM, eseguite a distanza di circa un mese dal trattamento e, quindi, con cadenza tri-quadrimestrale, per 2 anni. Si suggerisce, comunque, di ripetere una tecnica radiologica pesante (TC o RM) almeno ogni 6-8 mesi. Trascorsi i 2 anni, in assenza di recidiva, la cadenza di sorveglianza può diventare semestrale. Il risultato della TACE convenzionale dovrebbe essere valutato con la RM multifasica, ove disponibile. La CEUS può essere utilizzata per confermare la persistenza di malattia attiva in presenza di 1 o 2 lesioni o per specifiche aree in cui si sospetta la persistenza di tessuto neoplastico. Il primo controllo radiologico post- TACE è previsto a circa 1 mese dopo il trattamento e va ripetuto successivamente ogni 3-4 mesi.	TC ed RM con mdc sono gli strumenti raccomandati per definire la risposta dopo la resezione, le terapie ablative, la TACE o le terapie sistemiche. La valutazione ad un mese e non a tempi più stretti è ragionevole per ablazione e TACE per evitare la presenza della iperemia reattiva periferica, specie in caso di termoblazione, ma è un tempo troppo breve per valutare l'efficacia delle terapia sistemiche, il cui intervallo preferibile appare essere in primis 6-8 settimane. Le strategie di follow-up per la identificazione delle recidive includono una tecnica di imagingogni 3-4 mesi durante il primo anno, e ogni 6 mesi per il secondo anno per almeno 2 anni. Questi intervalli, specie dal secondo anno in poi, possono essere individualizzati sulla base del rischio di recidive e della prospettiva di trattamento in caso di recidiva. Un monitoraggio di imaging stretto non appare consigliabile in assenza di prospettive terapeutiche in caso di recidiva. Tra le tecniche di imaging appare raccomandabile includere una valutazione panoramica (TC o RM) almeno due volte l'anno. Per la scelta della tecnica da utilizzare (TC vs RM) semestralmente si può fare riferimento a quanto riportato nelle indicazioni all'imaging per stadiazione. Non vi è evidenza sufficientemente forte per decidere con quale tecnica e con quale intervallo proseguire in caso di assenza di recidiva oltre i primi 2-3 anni dal trattamento. Una valutazione panoramica da integrare alla ecografia della normale sorveglianza potrebbe comunque permanere consigliabile con cadenza almeno annuale fino al quinto anno. La CEUS può documentare la persistenza/ricomparsa di attività in una lesione sottoposta a trattamento ablativo percutaneo. (303-306) ed è discretamente affidabile per questo obiettivo, ma manca della panoramicità, utile in questo contesto per la ricerca di altre lesioni. La CEUS è invece particolarmente raccomandabile prima di dichiarare conclusa una sessione di ablazione percutanea, perché permette di identificare regioni tumorali ancora vitali, passibili di ritrattamento nella stessa seduta, quindi senza costi aggiuntivi. Un supporto fisico con iconografia (CD o stampe) dell'esame dovrebbe restare a disposizione del paziente. E' raccomandabile che gli operatori interventisti siano in grado di leggere anche personalmente l'iconografia delle tecniche di immagine.
-------------	---	--

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE(Valutazione efficacia trattamenti)

La risposta tumorale all'ablazione percutanea va valutata con TC o RM, eseguite a distanza di circa un mese dal trattamento e, successivamente, nei primi 3 anni si raccomanda di monitorare il paziente con TC o RM dell'addome almeno due volte all'anno, anche quando si usi anche la CEUS come metodica intervallare di controllo del paziente. Successivamente, si può tornare alla sorveglianza ecografica semestrale con la sola ecografia limitando la tecnica radiologica una sola volta l'anno fino al quinto anno dal trattamento, dopo il quale si potrebbe tornare alla sorveglianza semestrale con la sola ecografia.

Per la valutazione dell'efficacia della TACE le metodiche di riferimento sono TC o RM eseguite ad un mese dal trattamento e, quindi, con cadenza ogni 3-6 mesi, per 2-3 anni. La CEUS può essere utile nel chiarire dubbi non risolti da TC o RM sulla persistenza di attività. La scelta tra TC o RM dovrebbe tenere conto delle risorse locali, del tipo di tecnica TACE utilizzata e della opportunità di estendere la valutazione periodica al torace. La TC è pienamente adatta a valutare l'efficacia della DEB-TACE e della TAE, mentre può sottostimare un residuo di malattia in caso di TACE convenzionale. Tuttavia, non vi sono dimostrazioni che tale limite abbia un impatto prognostico negativo rispetto alla esecuzione della RM. Trascorsi i primi 2-3 anni, in assenza di recidiva, la cadenza di sorveglianza con TC o RM può diventare semestrale o annuale fino al quinto anno, dopo il quale si può tornare alla sorveglianza semestrale con la sola ecografia.

Non è stato definito un tempo limite dopo il quale la sorveglianza con imaging possa essere totalmente sospesa, salvo si giudichino le condizioni cliniche rendano improponibile alcun trattamento in caso di recidiva.

Appare opportuno nella valutazione delle tecniche locoregionali adottare il concetto di risposta radiologica secondo i criteri EASL piuttosto che strettamente mRECIST. In altri termini vanno valutate tutte le lesioni e vanno descritte individualmente quelle oggetto di trattamento.

Viene definita risposta completa (CR) la scomparsa di qualsiasi perfusione di tutte le lesioni tumorali, progressione di malattia la comparsa di nuove lesioni tipiche per HCC ≥ 10 mm oppure un incremento del 20% del diametro massimo del tessuto tumorale perfuso di ogni lesione. Nel contesto della risposta alla TACE sarebbe opportuno definire come risposta parziale (PR) una riduzione $\geq 50\%$ delle aree tumorali perfuse (in accordo con i criteri EASL), piuttosto che $\geq 30\%$ del diametro massimo perfuso di due lesioni target come da criteri mRECIST. Quanto non rientra in CR, PR o PD viene considerata malattia stabile (SD), condizione tuttavia insoddisfacente nel contesto dei trattamenti locoregionali.

Si raccomanda la descrizione dell'esito del trattamento locoregionale per ogni lesione, o almeno fino alle 5 lesioni maggiori, riportando con precisione la sede di un'eventuale persistenza di attività e la sua estensione (come diametro maggiore perfuso e come percentuale di area complessiva rispetto alla lesione inizialmente trattata con approssimazione a gradini del 10%).

In caso di valutazione della TARE, l'intervallo più opportuno per un giudizio sull'efficacia è quello di tre mesi dopo il trattamento (e non più precocemente), mentre una indagine a un mese ha solo il significato di escludere l'eventuale insorgenza di complicanze e andrebbe effettuata solo nel caso di sospetto clinico di evento avverso. Sia i criteri mRECIST che quelli EASL sono subottimali in quanto la valutazione basata sui criteri di perfusione può risultare difficoltosa e il trattamento causa una vera e propria riduzione dimensionale del tumore che richiede un certo tempo per realizzarsi, ma che può essere considerata parametro di riferimento.

La valutazione dell'efficacia dei trattamenti sistemici per l'HCC, con sorafenib o trattamenti sperimentali, deve avvalersi della metodica utilizzata per la stadiazione e va eseguita a 8 settimane dall'inizio del trattamento. Va preferita la TC toraco-addominale (o total body su sospetto clinico), riservando la RM ai casi controindicazioni alla TC (integrandola eventualmente con TC toracica senza mezzo di contrasto) ed adottando i criteri mRECIST (e quindi specificando le lesioni target e non target). Il cambiamento del grado di intensità di impregnazione contrastografica delle aree perfuse non può essere adottato come criterio di giudizio sulla risposta e quindi modificare l'indicazione al trattamento, che risulta basato solo sulla estensione spaziale degli HCC attivi come codificato dai criteri mRECIST. La rivalutazione dell'efficacia dei trattamenti sistemici, al fine di distinguere la malattia controllata da quella in progressione, dovrebbe essere effettuata da medici esperti in questo specifico campo.

In caso di controllo di malattia alla prima rivalutazione appare ragionevole proseguire con periodiche rivalutazioni ad intervalli di 2-4 mesi secondo giudizio clinico e prospettive terapeutiche in caso di progressione. Questo intervallo diventerà prevedibilmente più stringente attorno ai 2 mesi all'arrivo della prescrivibilità di regorafenib per un passaggio tempestivo alla terapia di seconda linea ove indicato.

L'andamento dei valori sierici dei marcatori oncologici, ed in particolare dell'AFP, può dare indicazioni ancillari sulla risposta e sul rischio di recidiva o progressione, ma da solo non è sufficiente per modificare le strategie terapeutiche. In particolare, i cambiamenti di AFP non pongono indicazioni alla ripetizione o sospensione dei trattamenti locoregionali o sistemici in assenza di dati di imaging.

Infine, l'assenza di aumento dell'AFP, anche dopo una sua normalizzazione a seguito di precedenti trattamenti, non ha un potere predittivo negativo sufficiente ad escludere la presenza di recidiva di HCC.

Ripresa di malattia (recidiva) dopo trattamento radicale

Ripresa di malattia (recidiva) dopo trattamento radicale		
	Raccomandazione	Commento
EASL	La recidiva tumorale rappresenta la più importante complicanza dopo chirurgia epatica resettiva; il pattern di recidiva influenza la successiva scelta terapeutica e l'outcome. In caso di recidiva, il paziente dovrà essere rivalutato secondo la stadiazione BCLC e trattato di conseguenza.	La ripresa di malattia (o più comunemente definitiva, seppure meno appropriatamente, recidiva) dopo resezione epatica o termoblazione è un evento frequente (60-80%) ed è per lo più epatica (85-90%)(123, 146, 307, 308). Dopo trapianto, invece, una recidiva di HCC si verifica nel 15-20% dei pazienti ed è prevalentemente extra-epatica (5-6). Le recidive epatiche dopo resezione o termoblazione sono generalmente distinte in metastasi intra-epatiche del pregresso HCC e de novo HCC per una carcinogenesi multifocale. Queste due tipologie di recidiva possono essere distinte sulla base di indagini genetiche, mentre non è possibile una distinzione con certezza sulla base delle tecniche di immagine o marcatori biochimici convenzionali o del semplice tempo alla recidiva. Tuttavia, sulla base di studi con analisi genetica, per convenzione si assumono le recidive "tardive", ossia dopo i 2 anni dal primo trattamento, come de novo HCC (146, 243), purché non si manifestino in modo sincrono miliariforme, condizione che concettualmente suggerisce invece una metastatizzazione, anche qualora occorra oltre i 2 anni. La diffusione dei trattamenti locali ha però evidenziato la necessità di identificare una nuova tipologia di recidiva, ossia la recidiva precoce locale verosimilmente legata ad un trattamento incompleto o subottimale (rara dopo resezione). Tale recidiva compare all'interno del tumore trattato o entro 1 cm da esso, quale espressione della presenza di microsatelliti. Nel tentativo di combinare la biologia del tumore (aggressività, micrometastasi e diffusione portale), l'eziologia della recidiva (metastasi/de novo) e la completezza del trattamento, il comitato propone quindi di distinguere tre tipologie di recidiva: locale (dopo resezione o ablazione); precoce non locale (entro i 2 anni dal trattamento); tardiva (oltre i 2 anni) non locale. La recidiva non locale potrà essere unicamente intra-epatica oppure extra-epatica. Numerosi studi hanno analizzato i risultati di diverse tipologie di trattamento degli HCC recidivi. Globalmente è stata confermata la superiorità dei trattamenti curativi rispetto alla sola chemioembolizzazione(307-311). La letteratura è concorde nel ritenere la ri-resezione come un trattamento fattibile, sicuro e con risultati oncologici analoghi alla prima chirurgia resettiva, in particolare in caso di recidiva tardiva (312-314). La termoblazione per HCC recidivo ha mostrato un'efficacia analoga ai trattamenti per le prime diagnosi (315-317)). In considerazione della complessità tecnica delle ri-resezioni, alcuni autori hanno privilegiato la termoblazione in paziente abitualmente candidati a resezione. Gli studi di confronto delle due metodiche (chirurgia vs. termoblazione) non hanno però riportato dati conclusivi (318, 319) e la scelta dovrà tenere
CASL	Argomento non specificamente trattato	
AIOM	Argomento non specificamente trattato	
KSH	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a ri-resezione di recidiva intraepatica di HCC dopo iniziale chirurgia varia dal 37 al 70%. Poiché la ri-resezione ha risultati eccellenti in caso di lungo intervallo tra la chirurgia iniziale e la recidiva, la ri-resezione può essere raccomandata in particolare per i pazienti con recidiva intraepatica tardiva (1-2 anni dopo la resezione iniziale) quando non è evidente un'invasione vascolare e la funzionalità epatica può tollerare la ri-resezione. Inoltre, il trapianto epatico di salvataggio può ottenere eccellenti risultati di sopravvivenza disease-free (>60%) se il paziente ha condizioni generali e caratteristiche della recidiva che lo rendono candidabile a trapianto. Una recidiva extraepatica si sviluppa nel 15–37% dei pazienti dopo chirurgia resettiva per HCC, interessando in ordine di frequenza i polmoni, la cavità addominale e le ossa. La metastasectomia può essere considerata quando la funzionalità epatica può tollerare la chirurgia e le localizzazioni intraepatiche di HCC sono chiaramente trattate o controllabili. Per combinare i vantaggi dei diversi trattamenti per il piccolo HCC, cioè la minore invasività della RFA e il miglior potenziale curativo della resezione epatica, si può considerare una RFA in prima istanza ed un'eventuale resezione successiva in caso di fallimento della RFA. La RFA sembra comparabile alla ri-resezione per il trattamento dell'HCC recidivo dopo chirurgia resettiva, sebbene ulteriori studi siano necessari per confermare questo dato.	

KLCSG	In caso di fallimento dell'ablazione percutanea, i pazienti dovrebbero essere rivalutati dal team multidisciplinare per la terapia più appropriata, considerando in prima battuta la possibilità di resezione chirurgica.	conto della ubicazione del nodulo e della sua accessibilità percutanea con logiche analoghe a quelle del trattamento del primo HCC.
JSH	Argomento non specificamente trattato	Pur ritenendo che il punto di partenza per il trattamento delle recidive di HCC debbano essere le indicazioni di trattamento per le prime diagnosi, alcune considerazioni specifiche per le recidive sono necessarie: 1) alcuni parametri aggiuntivi devono essere considerati: intervallo di tempo intercorso dal trattamento; sede della recidiva (locale vs. non locale); efficacia del trattamento precedente; tolleranza del paziente al trattamento precedente; dopo resezione epatica, dati anatomico-patologici acquisiti; sacrificio di parenchima epatico al trattamento precedente (anatomico, funzionale e volumetrico) (146, 307, 308, 310-312, 320), 2) una valutazione trapiantologia in caso di recidiva epatica dopo resezione o termoablazione in pazienti ancora potenziali candidabili a trapianto per età e comorbidità dovrebbe essere raccomandata in considerazione dell'elevato transplant benefit riportato dopo trapianto di salvataggio (153, 321, 322). 3) in caso di recidiva locale dopo termoablazione è raccomandabile considerare un trattamento più aggressivo, ossia la resezione o il trapianto. Infatti, non solo vi è stato il fallimento di un trattamento pregresso (a patto che sia stato eseguito in condizioni ottimali), ma la letteratura descrive una maggiore aggressività biologica della recidiva post-termoablazione (323-326).
AISF	Argomento non specificamente trattato	

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Recidiva dopo trattamento radicale)

Le recidive dopo trattamento radicale possono essere distinte in: locali e non locali, a loro volta suddivisibili in *non locali precoci* (comparse entro 2 anni dal trattamento) e *non locali tardive* (oltre i 2 anni). Questa suddivisione ha implicazioni fisiopatologiche, in quanto le recidive locali, a prescindere dal tempo di insorgenza, sono attribuibili alla persistenza di piccoli tumori satelliti della neoplasia trattata, quelle non locali precoci sono riconducibili anch'esse, con elevata probabilità, alla neoplasia iniziale (come diffusione di microfocoli metastatici), mentre quelle non locali tardive possono rappresentare più facilmente tumori *de novo* (cioè nati indipendentemente dal primo tumore diagnosticato). La distinzione tra recidiva precoce e tardiva riflette inoltre un'aggressività tumorale o una predisposizione alla carcinogenesi che devono essere considerate nella pianificazione dei trattamenti successivi.

L'indicazione e la tipologia del ritrattamento devono rifarsi alle considerazioni esposte per la strategia dell'HCC alla prima diagnosi, ma devono anche tener conto dei seguenti parametri: intervallo di tempo intercorso dal precedente trattamento; sede della recidiva (locale vs. non locale); efficacia del trattamento precedente; tolleranza del paziente al trattamento precedente; dati anatomo-patologici acquisiti su pezzo operatorio in caso di pregressa resezione epatica; estensione del sacrificio di parenchima epatico causato dal trattamento precedente (anatomico, funzionale e volumetrico).

Ogniqualvolta possibile, dovrebbe essere programmato un nuovo trattamento radicale. Per il paziente con recidiva locale dopo termoablazione dovrebbe essere considerata la candidatura a trattamento chirurgico (resettivo o trapiantologico).

Una seconda resezione epatica è fattibile e sicura in pazienti con adeguato volume di fegato residuo e buona funzionalità epatica. La resezione rappresenta il trattamento di prima scelta per le recidive tardive.

In caso di recidiva dopo trattamento radicale, la gestione del paziente non palesemente fuori dalla prospettiva trapiantologica per le condizioni generali dovrebbe essere sistematicamente ridiscussa da un team multidisciplinare e con il coinvolgimento di un centro trapianti. Infatti, il trapianto di salvataggio (alla recidiva di HCC) può ottenere risultati eccellenti ed è associato ad elevato *transplant benefit*. In particolare, in caso di recidiva precoce (<2 anni) dopo trattamento di prima linea, il sistema italiano può garantire una forte priorità in lista d'attesa.

Cure palliative per pazienti con HCC non più trattabile

CURE PALLIATIVE PER PAZIENTI CON HCC NON PIU' SUSCETTIBILE DI TERAPIA ONCOLOGICA		
	Raccomandazione	Commento
	Non esistono raccomandazioni specifiche nelle diverse linee guida su questo argomento, che tuttavia sembra assumere una importanza significativa per la miglior gestione dei pazienti con HCC su cirrosi.	I trattamenti palliativi e le terapie di supporto hanno l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti che presentano sintomi associati alla patologia principale. I pazienti con HCC in stadio terminale di malattia possono presentare numerosi sintomi correlati allo scompenso della cirrosi, quali ascite, emorragia da varici esofagee ed encefalopatia epatica. Inoltre sono abbastanza frequenti i dolori addominali e l'astenia. Il paracetamolo e gli oppiacei sono i farmaci più sicuri per il controllo del dolore in pazienti con HCC associato a cirrosi epatica, mentre andrebbero evitati i FANS per l'aumento del rischio di emorragia e di insufficienza renale e per il possibile sviluppo di ascite resistente alla terapia diuretica. Diversi studi retrospettivi hanno indicato che la radioterapia è efficace per il controllo del dolore associato a metastasi ossee, che risulta completo nel 50% e parziale nell'80-90% dei pazienti (327-329). Anche la cementoplastica percutanea è efficace per il controllo del dolore associato a metastasi ossee vertebrali da HCC (330). Le metastasi cerebrali sono rare nell'HCC e in casi selezionati può essere considerata la radioterapia stereotassica (331). Uno stato di malnutrizione si osserva comunemente nei pazienti epatopatici, soprattutto se affetti da una cirrosi scompensata, con perdita di peso e di tessuto muscolare. La malnutrizione è dovuta a diverse cause, tra le quali un ridotto introito calorico, malassorbimento ed alterazioni del metabolismo. La valutazione dello stato nutrizionale è importante nei pazienti con HCC ed è stato osservato che il <i>Prognostic Nutritional Index</i> è predittivo della sopravvivenza dei pazienti con HCC (332, 333). Tuttavia, i dati attualmente disponibili non giustificano l'impiego routinario in questi pazienti di supplementi nutrizionali enterali o parenterali (334).

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Cure palliative per pazienti con HCC non più trattabile)

Il paracetamolo e gli oppiacei sono i farmaci di scelta per il trattamento del dolore associato ad HCC. L'uso di FANS deve essere evitato. La radioterapia è efficace per il controllo del dolore da metastasi ossee.

La miglior gestione delle complicazioni dell'insufficienza epatica correlata alla cirrosi (es., ascite, sindrome epatorenale) dovrà tener conto della breve aspettativa di vita di questi pazienti con tumore avanzato/terminale e dovrà quindi essere mirata al sollievo dei disturbi del breve medio termine.

La nutrizione parenterale e quella enterale non sono utili per il trattamento della malnutrizione associata ad HCC terminale.

Trattamento eziologico dell'epatopatia sottostante

TRATTAMENTO EZIOLOGICO DELL'EPATOPATIA SOTTOSTANTE		
	Raccomandazione	Commento
EASL KLCSG JSH	La vaccinazione per neonati e per soggetti a rischio è raccomandata. Le agenzie sanitarie nazionali dovrebbero raccomandare politiche di prevenzione della trasmissione di HBV/HCV, incoraggiare stili di vita che prevengano l'obesità e l'abuso alcolico, e il controllo di condizioni metaboliche quali il diabete. In pazienti con epatite cronica, terapie antivirali che portino alla soppressione virologica nell'epatite cronica B e alla risposta virologica sostenuta nell'epatite C sono raccomandate perché hanno dimostrato di prevenire la progressione in cirrosi e quindi lo sviluppo di HCC. Quando la cirrosi è stabilita, i benefici della terapia antivirale nella prevenzione dell'HCC non sono chiaramente dimostrati.	I farmaci analoghi nucleotidici per il trattamento dell'epatite B sono molto ben tollerati, di costo ragionevole e aboliscono la replicazione virale. Essi sono raccomandati da tutte le linee guida nei pazienti che abbiano già sviluppato una cirrosi complicata. Pertanto, poiché la comparsa di HCC è una complicazione di queste epatopatie l'inizio del trattamento appare del tutto in linea con le raccomandazioni. In assenza di dati su una reale efficacia nella prevenzione della recidiva di HCC, l'obiettivo principale appare comunque essere quello di preservare la funzione epatica o eventualmente migliorarla, permettendo potenzialmente una miglior candidabilità ai trattamenti antineoplastici sia già in programma sia da pianificare in caso di recidiva di HCC. Per quanti riguarda HCV appaiono necessari studi futuri per valutare l'effetto dei nuovi antivirali ad azione diretta sullo sviluppo di HCC. L'AASLD indica che raggiungerla risposta virologica sostenuta(SVR) in pazienti con cirrosi HCV è associato a riduzione del rischio di mortalità fegato correlata, di scompenso e necessità di trapianto (23, 335, 336)
CASL	Argomento non specificamente illustrato	Solo le linee guida Coreane, pur in presenza di evidenze non conclusive, suggeriscono l'impiego di terapie antivirali dopo terapie curative dell'HCC per ridurre il rischio di recidive (prevenzione terziaria); ma la meta-analisi sulla terapia per HCV duplice con interferone peghilato e ribavirina citata da linee guida KLCSG a supporto delle affermazioni non appare adeguata per le piccole dimensioni delle popolazioni degli studi, la presenza di popolazioni eterogenee, l'adempimento del trattamento, e il follow-up. (247) . Inoltre i dati potrebbero non essere traslabili ai nuovi antivirali diretti.
AIOM	La prevenzione primaria dell'HCC si effettua attraverso la vaccinazione contro l'infezione da HBV, che è raccomandata in tutti i neonati e nelle popolazioni ad alto rischio e la messa in atto di politiche volte ridurre il rischio di trasmissione interindividuale dei virus dell'epatite (campagne educazionali della popolazione e precauzioni volte a minimizzare il rischio di trasmissione iatrogena). 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.	I regimi di trattamento "interferon-free" che utilizzano i nuovi antivirali ad azione diretta (<i>direct acting antiviral</i> - DAA) che permettono trattamenti antiHCV senza interferone hanno rappresentato una straordinaria evoluzione del trattamento dell'epatite cronica C, consentendo di ottenere una SVR in più del 95% dei pazienti, in breve tempo e con pochi eventi avversi. Se il tasso di SVR sembra essere costante fra i vari studi registrativi e di pratica clinica, l'impatto sulle complicanze della cirrosi è ancora sconosciuto. E' solo possibile ipotizzare che si ripeta ciò che è stato riportato dagli studi osservazionali riguardanti i pazienti cirrotici compensati, nei quali la SVR era stata ottenuta con trattamenti basati sull'interferone: in questi soggetti, la SVR ha ridotto l'insorgenza sia dello scompenso epatico che dell'HCC, con conseguente riduzione della mortalità (23, 337, 338).
AISF	Al momento del trattamento dell'HCC tutti i pazienti con epatopatia cronica HBsAg+ dovrebbero iniziare /proseguire un trattamento antivirale con analoghi nucleosidici o nucleotidici.	Tuttavia, in apparente contrasto con questa ipotesi, due recentissimi studi retrospettivi riportano, nei pazienti cirrotici trattati con DAA, tassi inaspettatamente elevati sia di HCC all'esordio sia di recidive neoplastiche dopo trattamento curativo del tumore (339, 340). Tuttavia, tali studi soffrono di importanti debolezze metodologiche (341, 342), in quanto non hanno utilizzato un'analisi tempo-dipendente

	Dopo un trattamento potenzialmente curativo (loco-regionale o chirurgico) dell'HCC, i pazienti con epatite cronica o cirrosi HCV-relata ed in buon compenso funzionale (Child A e Child B7-8) vanno considerati potenziali candidati alla terapia antivirale.	dell'incidenza del tumore e mancano di un confronto con soggetti simili, ma con SVR ottenuta mediante terapie adiuvanti basate sull'interferone. Si tratta quindi di un prematuro tentativo di colmare, con dati derivanti dall'iniziale pratica clinica, la mancanza di risultati a medio-lungo termine riguardanti l'impatto dei DAA sulla storia naturale dei pazienti con cirrosi avanzata e di quelli trattati con successo per HCC. In effetti, i risultati di un terzo studio suggeriscono di usare estrema cautela nell'interpretazione dei dati attualmente disponibili sull'argomento, non confermando l'aumentato rischio di recidiva neoplastica associato all'uso dei DAA (343). Pertanto, in assenza di solide evidenze in merito al rischio di HCC e alla mortalità dei pazienti cirrotici con o senza precedente HCC, il Comitato non ritiene che si possa giungere a conclusioni. Ritiene, invece, che anche questi nuovi dati rinforzino la raccomandazione di continuare la sorveglianza ecografica dei pazienti cirrotici anche dopo l'avvenuta eradicazione dell'infezione virale e di sottoporre all'usuale <i>follow-up</i> oncologico i pazienti curati dall'HCC e poi trattati con DAA. Anche per quanto riguarda le epatopatie metaboliche non vi sono, e presumibilmente non saranno eseguibili per la difficoltà intrinseca di raccogliere i casi e randomizzarli, studi in grado di dimostrare che una correzione dell'agente eziologico sia in grado di ridurre il tasso di recidiva di HCC. Tuttavia anche in questo contesto è presumibile che la possibile correzione dei fattori di rischio possa rallentare il tasso di progressione della disfunzione epatica e quindi migliorare le probabilità di essere eleggibili a trattamenti oncologici. L'intensità della correzione metabolica andrà comunque bilanciata rispetto allo stadio tumorale ed alle prospettive terapeutiche. In generale sembra comunque raccomandabile prescrivere uno stile di vita che corregga una condizione di obesità.
--	--	--

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (Trattamento eziologico dell'epatopatia sottostante)

Nei pazienti con infezione da HBV e HCC il trattamento antivirale va iniziato con analoghi nucleot(s)idici prima ancora di procedere al trattamento dell'HCC e va continuato indefinitamente, in quanto riduce il rischio di riacutizzazioni epatiche correlate al trattamento dell'HCC ed il rischio di peggioramento del compenso epatico, incrementando quindi la possibilità di fruire di terapie antitumorali successive.

Nel caso di infezioni da HCV l'effetto vantaggioso in termini di riduzione del rischio di recidiva neoplastica e miglioramento della funzione epatica dopo eradicazione della malattia virale, con teorico aumento della applicabilità dei trattamenti curativi per HCC in caso di recidiva tumorale è noto principalmente da dati retrospettivi con trattamenti basati su interferone e ribavirina. Per lo meno questo tipo di terapia appare pertanto raccomandabile dopo trattamento radicale dell'HCC in pazienti idonei a tale terapia con e con conferma dell'assenza di recidiva a breve termine. Restano invece ancora da definire i risultati in merito ottenibili con impiego dei nuovi antivirali diretti.

Pertanto l'indicazione e la tempistica ottimale per l'inizio della terapia con antivirali diretti per HCV dopo terapia curativa dell'HCC non è definitiva. La normativa italiana prevede solo che non ci sia evidenza di tessuto tumorale attivo. Questa richiesta, è ragionevole nell'ottica di un buon rapporto costo-efficacia, e limita il rischio di dover sottoporre il paziente a nuovi trattamenti oncologici in corso di terapia antivirale, le cui complicanze potrebbero causare una sospensione del trattamento antivirale. Non si possono tuttavia ignorare anche alcuni dati recenti di apparente accelerazione di recidiva di HCC dopo terapia con antivirali diretti - particolarmente nei pazienti con breve intervallo di tempo tra cura dell'HCC ed inizio della terapia antivirale, con recidive talora aggressive.

Ad oggi appare pertanto importante una certa cautela e comunque ragionevole perlomeno confermare la risposta completa del tumore al trattamento oncologico a distanza di almeno 3-4 mesi dal suo completamento prima di considerare di intraprendere la terapia antivirale per HCV, in attesa di dati di letteratura più ampi e solidi.

HCC nel paziente con infezione da HIV.

HCC NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV		
	Raccomandazione	Commento
SL KLCSG JSH CASL AIOM AISF	Argomento non specificamente trattato dalla diverse linee guida	Nel mondo Occidentale, circa un terzo dei soggetti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV) ha una concomitante infezione HCV(344). L'infezione da HIV probabilmente accelera la progressione dell'epatopatia da HCV, e la presenza di cirrosi è a oggi una importante causa di morbidità nei pazienti infetti con HIV (345, 346). In uno degli studi prospettici più ampi condotti in soggetti con sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS), il tasso di incidenza standardizzato di comparsa di HCC rispetto alla popolazione generale era di 7.5 (intervallo di confidenza al 95%, 5.7-9.6), e questo tasso era significativamente maggiore nei soggetti con co-infezione da HCV rispetto a coloro i quali ne erano privi (11.4 vs. 5.5, P=0.004) (347). Questo dato è stato confermato in un altro ampio studio che ha esaminato soggetti trattati nel periodo di terapia antiretrovirale altamente efficace, che ha riportato un incremento del rischio relativo di sviluppare HCC di circa 5 volte nei soggetti con co-infezione da HIV-HCV rispetto ai soggetti con sola infezione da HIV (348). Dati prospettici hanno mostrato come il tasso di incidenza di HCC in pazienti cirrotici HIV-positivi, dei quali più del 25% con malattia scompensata all'arruolamento, è di 6.7 per 1000 persone-anno [intervallo di confidenza al 95%: 2.6-10.9], con un trend verso una probabilità cumulativa più elevata di sviluppare HCC dopo i 6 anni di <i>follow-up</i> in pazienti con cirrosi scompensata all'arruolamento (6% vs. 2%, P=0.06) (349). Studi iniziali hanno mostrato come la presentazione di HCC in soggetti con infezione HIV sia frequentemente associata a co-infezione da HCV, con tumori a crescita infiltrante, presenza di diffusione extra-epatica e sopravvivenza più breve rispetto a controlli privi di infezione da HIV (350). Studi successivi condotti nel Nord America hanno invece mostrato che la sopravvivenza di pazienti con HIV che sviluppano HCC non sia significativamente differente rispetto a pazienti con HCC privi di infezione da HIV, e che la sopravvivenza di questi pazienti sia principalmente legata alla stadiazione del tumore e al recepimento di terapie anti-tumorali efficaci (351). Un altro studio ha mostrato come pazienti con HIV vengano diagnosticati con HCC in stadi più precoci e con funzione epatica meglio conservata – un dato verosimilmente legato a più ampia applicazione della sorveglianza in questa popolazione – sebbene questo dato non sia associato a una migliore sopravvivenza mediana (9.6 vs. 5.2 mesi, P=0.85) a un anno (40% vs. 38%), un dato confermato dall'evidenza che pazienti HIV-positivi che sviluppano HCC e che sono gestiti da un team multi-disciplinare mostrano sia un tasso di accesso a terapie curative (43% vs. 56%) sia una sopravvivenza a 3 anni (44% vs. 48%, P=0.2) non significativamente differente rispetto a pazienti con HCC HIV-negativi (352, 353). Infine, un'analisi controllata con <i>propensity-matching</i>, ha mostrato come l'infezione da HIV, oltre alla stadiazione del tumore e all'applicazione di terapie curative, sia un parametro indipendente di sopravvivenza, con un rischio di morte raddoppiato rispetto alla popolazione con HCC HIV-negativa (354). La gestione terapeutica del paziente HIV-positivo che sviluppa HCC non è sostanzialmente differente rispetto ai pazienti con HCC HIV-negativi, mentre un discorso a parte merita il trapianto di fegato (355). A questo proposito, studi iniziali condotti in Italia in coorti numericamente modeste di pazienti trapiantati per HCC e con infezione da HIV mostravano come questi pazienti avessero un'incidenza di re-infezione da HCV e di complicanze infettive più elevata di quanto atteso in pazienti HIV-negativi trapiantati, mentre studi successivi, multi-centrici sempre condotti in Italia con un <i>follow-up</i> medio di 32 mesi, hanno mostrato come l'<i>outcome</i> dei pazienti HIV-positivi (n=30) trapiantati per HCC non mostri differenze sostanziali in termini di sopravvivenza a 1- (77% vs. 86.4%) e 3-anni (65% vs. 70%, P=0.32), e ricorrenza di HCC (6.7% vs. 14.4%, P=0.15) rispetto ai pazienti HIV-negativi

		(n=125) (356, 357). Infine, per quanto riguarda la prognosi, in pazienti prevalentemente cirrotici (92%) con HCC e simili caratteristiche tumorali sia nella stadiazione pre-trapianto sia all'analisi istopatologica dell'organo espiantato, la sopravvivenza a 1-anno (88% vs. 90%), 3-anni (78% vs. 78%), e 5-anni (67% vs. 73%) dal trapianto di fegato nei pazienti HIV-positivi rispetto ai pazienti HIV-negativi non era significativamente diversa ($P=0.779$), sebbene i pazienti con infezione da HIV fossero più giovani e meno frequentemente HCV RNA positivi (358).
--	--	---

AFFERMAZIONI CONCLUSIVE MULTISOCIETARIE (HCC nel paziente con infezione da HIV)

La gestione terapeutica del paziente HIV-positivo che sviluppa HCC non è sostanzialmente differente rispetto ai pazienti con HCC HIV-negativi.

ALLEGATO: GRUPPI A RISCHIO DI SVILUPPO DI HCC SECONDO LE VARIE LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO, MERITEVOLI DI SORVEGLIANZA**Linee guida EASL-EORTC 2012**

- Pazienti cirrotici Child-pugh A/B;
- Pazienti cirrotici Child-Pugh C in lista trapianto;
- Pazienti non cirrotici portatori di infezione da HBV con epatite attiva o con storia familiare per HCC;
- Pazienti non cirrotici con epatite cronica HCV e con fibrosi F3.

Linee guida CASL 2015 (coincidenti con linee guida AASLD)

- Maschi asiatici con infezione cronica da HBV di età > 40 aa;
- Donne asiatiche con infezione cronica da HBV di età > 50 aa;
- Infezione cronica da HBV con storia familiare di HCC;
- Neri Africani/nord americani con epatite HBV;
- Cirrosi HBV correlata;
- Colangite Biliare Primitiva IV stadio;
- Emocromatosi in fase cirrotica;
- Cirrosi da deficit di alpha-1-antitripsina;
- Altre cirrosi;
- Pazienti in lista di trapianto di fegato.

Linee guida KLCSSG-NCC 2014 (come linee guida AASLD):

- Epatite cronica HBV/HCV;
- Cirrosi epatica;
- Consumo di alcool.

Linee guida AIOM 2014

- Epatite cronica HBV;
- Cirrosi epatica in classe A/B di Child-Pugh.

Linee guida JSH 2013:

- Cirrosi epatica;
- Epatite cronica HBV;
- Epatite cronica HCV;
- Cirrosi ad eziologia non virale.

Legenda:

CASL = Canadian Association for the Study of the Liver
AASLD = American Association for the Study of the Liver
EASL = European Association for the Study of the Liver
KLCSSG = Korean Liver Cancer Study Group
AIOM = Associazione Italiana Oncologia Medica

ALLEGATO: DEFINIZIONE E COMPOSIZIONE DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE

Le problematiche cliniche che si accompagnano alla diagnosi di epatocarcinoma così come il progresso scientifico nel trattamento chirurgico, locoregionale e sistemico, richiedono sempre più un approccio multidisciplinare per l'ottimizzazione dell'approccio diagnostico-terapeutico e di supporto al paziente.

L'equipe o il team o semplicemente in italiano il gruppomultidisciplinare è costituita da diversi medici specialisti (epatologo, radiologo [diagnostico e interventista], chirurgo, oncologo, anatomopatologo) dedicati, che dovrebbero avere un ruolo attivo nella cura del paziente con epatocarcinoma su cirrosi. E' opportuno prevedere la possibilità di partecipazione, ove richiesto, anche del radioterapista. Tale gruppo ha come obiettivo primario l'integrazione precoce delle diverse figure professionali e la condivisione del percorso diagnostico-terapeutico in tutte le sue tappe. Al momento, sia in ambito nazionale che internazionale, esistono poche realtà ospedaliere o universitarie che abbiano effettivamente implementato tale percorso organizzativo. Il Team multidisciplinare dovrebbe essere a disposizione monitorare tutti i nuovi casi e le recidive di neoplasia; ciascun caso clinico dovrebbe essere presentato nel corso di riunioni scientifiche o nell'ambito di specifici ambulatori congiunti. Nell'iniziale fase diagnostica, l'attività dei diversi specialisti si articola al fine di stabilire l'approccio migliore per l'ottenimento di una precisa diagnosi e di un'adeguata stadiazione. Nelle tappe successive, gli specialisti pongono le basi per il percorso terapeutico di prima linea. Nei casi di diagnosi incerta la strategia definitiva dovrà contemperare anche le prospettive terapeutiche percorribili. La decisione terapeutica deve tenere conto non solo delle linee guida e delle raccomandazioni scientifiche, ma anche della compliance e preferenze del paziente, che dovrebbe essere coinvolto nel processo informativo e decisionale. L'attività multidisciplinare si occupa anche della programmazione del follow-up, e dovrebbe prevedere il coinvolgimento di figure professionali dedicate alle terapie di supporto.

Il comitato ritiene, vista la complessità della gestione del paziente con epatocarcinoma su cirrosi, di dovere esprimersi in merito alla necessità della presenza di un Team multidisciplinare nei Centri che gestiscono pazienti con HCC con l'obiettivo di individualizzare appropriatamente i trattamenti sul singolo paziente. Come già detto, tali figure dovrebbero essere identificate in operatori esperti nelle seguenti specialità: epatologia, radiologia diagnostica e interventistica, chirurgia, oncologia, anatomia patologica. Inoltre, qualora i chirurghi non siano essi stessi chirurghi di un centro trapianto di fegato, appare fondamentale che il Team multidisciplinare preveda una stretta relazione col centro trapianti di riferimento, che dovrebbe prendere parte alle decisioni terapeutiche di prima linea e all'iter terapeutico in toto.

Inoltre, poichè, è difficile identificare in maniera rigorosa, e formalizzare in maniera definita, lo specialista che, con competenza specifica prenda parte al Team multidisciplinare per la gestione dell'HCC e, analogamente a quanto già definito per la figura dell'epatologo dall'AISF, è ragionevole attribuire la qualifica di specialisti membri di un team multidisciplinare a coloro i quali abbiano svolto attività professionale, da almeno 5 anni, presso Centri ospedalieri o Universitari con alto volume assistenziale (decine di casi di HCC ogni anno) e riconosciuta esperienza.

ALLEGATO: “CARATTERISTICHE CONTRASTOGRAFICHE DELLE LESIONI (NEI PAZIENTI A RISCHIO DI HCC)”

La caratterizzazione delle lesioni focali epatiche prevede lo studio prima e dopo mdc e la descrizione della sua distribuzione intralesionale, a tempi definiti (fasi contrastografiche).

Nella descrizione del comportamento delle lesioni focali epatiche alle tecniche di immagine si utilizzano frequentemente i termini “enhancement”, “wash-in” e “wash-out” a proposito del cambiamento del segnale osservabile dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (mdc) specifico per ogni tecnica d’immagine (Ecografia, TC e RM).

L’**enhancement** consiste nell’aumento della densità di segnale del tessuto/lesione causato dall’arrivo del mezzo di contrasto, o dell’ecogenicità in Ecografia o dell’intensità di segnale in RM rispetto all’immagine acquisita prima della somministrazione del mdc.

Spesso la definizione “enhancement arterioso”, ovvero un aumento del segnale osservabile nella fase arteriosa dello studio dinamico (entro 30-40 secondi dall’iniezione del bolo di mdc), viene sostituita dal termine, sempre di matrice anglosassone, “**wash-in**” che sottolinea la dinamicità dell’evento, descrivendo l’entrata del mezzo di contrasto nella lesione.

Quando, dopo iniezione del mdc, una lesione presenta un enhancement maggiore di quello del parenchima circostante si usa abitualmente definire questo fenomeno con il termine di “iper-enhancement”.

L’iper-enhancement di un nodulo può avere diverse modalità di presentazione, legate alla distribuzione del mdc nella lesione in ciascuna fase dello studio dinamico. Esso può presentarsi come: 1) **globale**, *omogeneo* in tutte le parti del tessuto/lesione, o *disomogeneo* (non uguale nelle diverse zone) ma che interessa comunque la lesione nella sua totalità; 2) solo periferico, “**ad anello**” (o **rim-enhancement**); 3) **globulare** (tipico dell’angioma), in cui si riconoscono inizialmente aree globulari di iper-enhancement alla periferia del nodulo che progressivamente riempiono del tutto o quasi la lesione nelle fasi successive, venosa e tardiva.

Altre lesioni non mostrano in fase arteriosa alcuna delle caratteristiche di cui sopra, ma solo un debole e poco significativo enhancement. Spesso vengono definite, seppur poco correttamente, con “ipo-enhancement” a sottolineare la mancanza di iper-enhancement.

Da ultimo, alcune lesioni focali (tipicamente quelle necrotiche o liquide) non presentano affatto enhancement (cioè si caratterizzano per l’assenza dell’aumento del segnale osservabile nel tessuto circostante), a significare l’assenza di tessuto vascolarizzato.

Le fasi successive alla arteriosa sono quella portale (o venosa), che viene acquisita a 90-120 secondi dall’iniezione del bolo di contrasto, e quella tardiva da acquisire dopo 3-5 minuti.

Si parla di **wash-out** quando, durante queste fasi, la lesione mostra un minor segnale contrastografico, sia rispetto a quello in fase arteriosa sia rispetto al parenchima circostante. Questo comportamento, piuttosto tipico delle lesioni maligne, indica che manca un significativo apporto vascolare portale; le lesioni maligne infatti non presentano, del tutto o quasi, vasi portali. A volte, soprattutto nei noduli di HCC ben differenziati, il wash-out può risultare evidente solo nella fase tardiva, cioè a 3-5 minuti dal bolo di contrasto, soprattutto quando si utilizza la tecnica ecografica con mdc (CEUS). Nello studio dinamico con CEUS è importante non solo osservare se è presente wash-out, ma anche definirne il tempo di comparsa e l’intensità: viene definito “precoce” se esso è evidenziabile entro 60 secondi dall’iniezione del mdc, e “marcato” se le

microbolle sono scomparse quasi del tutto).

Il comportamento contrastografico considerato tipico e, pertanto, **diagnostico** per HCC è rappresentato dalla comparsa di **iper-enhancement globale in fase arteriosa, seguito da wash-out in fase portale e/o tardiva**. Inoltre, se si utilizza la CEUS (metodica “real-time”, in grado di fornire una valutazione continua della lesione), il wash-out non deve essere né precoce (comparire prima di 60 secondi) né di intensità marcata.

Allo studio con TC e RM, a causa della specifica farmacocinetica dei mdc che possono diffondere dal compartimento vascolare al tessuto interstiziale extravascolare, si può osservare un “enhancement tardivo” e progressivo nei tessuti/porzioni di lesioni con abbondante componente stromale o fibrosa. Pertanto talune lesioni (alcune metastasi o il colangiocarcinoma) presentano comunemente iso- o iper-enhancement tardivo, perlopiù nella *zona centrale*. Questo comportamento non è invece atteso alla CEUS in queste lesioni, che mostrano perlopiù marcato wash-out.

Una lesione con iper-enhancement in fase arteriosa che in fase portale e/o tardiva mostri la stessa intensità di segnale del parenchima circostante (iso-enhancement) non ha wash-out.

Al di fuori del contesto della cirrosi tale comportamento è considerato tipico delle lesioni benigne, in quanto indica una conservata vascolarizzazione portale del nodulo. Tuttavia, nei pazienti ad alto rischio di sviluppo di HCC e, in particolare, nel soggetto cirrotico, tale assunto non è assiomatico, e noduli con iper-enhancement arterioso senza wash-out venoso/tardivo, sono comunque non di rado HCC, (in genere ben differenziati) e vanno considerati potenzialmente maligni fino a prova contraria.

La totale assenza di segnale contrastografico in fase arteriosa non permette di definire la presenza di successivo wash-out.

Nello studio RM è fortemente consigliato l'utilizzo dei **mezzi di contrasto con fase epatobiliare**. Questa fase viene acquisita a 20 minuti o 1-3 ore, a seconda del mdc utilizzato, e consente di sapere se la lesione è costituita da epatociti che conservano la capacità di escrezione biliare (ovvero epatociti funzionanti che catturano e metabolizzano il mdc) o se questa capacità è andata perduta (cellule maligne oppure cellule non epatocitarie). Quando la funzione di captazione è conservata, la lesione appare isointensa (come nella maggior parte delle lesioni benigne) o talvolta iperintensa (come si osserva nella Iperplasia Nodulare Focale o noduli FNH-like), rispetto al parenchima adiacente. In caso di perdita della funzione di captazione ed escrezione, la lesione (maligna o non epatocitaria) appare invece ipointensa rispetto al parenchima circostante che mostra, invece, in modo più o meno evidente, captazione tardiva.

ALLEGATO GUIDA ALLA REFERTAZIONE

CHECK LIST dei reperti da valutare e riportare nel referto delle tecniche di immagine (imaging) se patologici

1. GUIDA ALLA REFERTAZIONE: TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Descrizione delle dimensioni, margini e struttura parenchimale del fegato e caratteristiche dell'enhancement (= segnale contrastografico) in fase arteriosa (presenza di THAD), venosa e tardiva
Numero totale di lesioni e segmenti coinvolti.

Presenza di artefatti

Qualità delle acquisizioni (anche legato alla cooperazione del paziente)

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

Morfologia:

- forma, margini,
- densità nella fase basale: omogenea/disomogenea, presenza di contenuto adiposo, ematico, calcificazioni
- dimensioni (diametro massimo da memorizzare nella documentazione iconografica per scelta terapeutica o successivi controlli)

Caratteristiche dell'enhancement:

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

Sede

- segmento
- sottoglissoniana (sì/no)

Rapporti (contiguità o infiltrazione) con

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

Presenza di varianti vascolari (valutazione nelle ricostruzioni MPR):

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

2. GUIDA ALLA REFERTAZIONE: RISONANZA MAGNETICA

Presenza di artefatti

Qualità delle acquisizioni (anche legato alla cooperazione del paziente)

Descrizione del dimensioni, margini e struttura parenchimale del fegato

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

Descrizione della /e lesione/i:

Morfologia:

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

Segnali

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

Caratteristiche dell'enhancement:

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

Sede

- segmento
- sottoglissoniana (sì/no)

Rapporti (contiguità o infiltrazione) con

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

Presenza di varianti vascolari (valutazione nelle ricostruzioni MPR):

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

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

3. GUIDA ALLA REFERTAZIONE: ECOGRAFIA CON CONTRASTO (CEUS, Contrast Enhanced Ultrasound)

Esplorabilità ecografica del fegato ed in particolare della sede delle lesioni (ottimale, subottimale, modesta, scarsa)

Descrizione del dimensioni, margini e struttura parenchimale del fegato

- profili regolari, irregolari o nodulari
- ecostruttura omogenea, addensata (steatosi), granulosa (cirrotica), disomogenea (es. per distribuzione disomogenea del grasso, per infiltrazione tumorale, per esito ischemico, ecc)

Descrizione della /e lesione/i:

Morfologia:

- forma, margini (disinti, indistinti, regolari, polilobali) ecostruttura (ipoecogena, iperecogena, isoecogena, disomogenea)
- dimensioni (diametro maggiore, immagine da archiviare/consegnare nella documentazione iconografica per successivi controlli; meglio riportare almeno due diametri trasversali o tutti e tre diametri ortogonali, specificando su quale asse si trova il maggior diametro)

Sede

- segmento
- sottoglissoniana (sì/no)

Rapporti (contiguità o infiltrazione) con

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

Caratteristiche dell'aspetto contrastografico (specificare apparecchio ecografico usato, tipo e quantità di mezzo di contrasto):

- caratteristiche in fase arteriosa (Ipoecogeno o Isoecogeno o Iperecogeno = wash-in; se aspetto iperecogeno segnalare la distribuzione, globulare, globale/omogeneo, periferico ad anello, disomogeneo)
- caratteristiche in fase venosa e tardiva (isoecogeno, iperecogeno oppure ipoecogeno corrispondente a wash-out. Se presente wash out descrivere la tempistica di insorgenza, in particolare se inizio prima di 60 secondi da iniezione contrasto ed intensità, se diviene marcato nel periodo 2-3 minuti). Segnalare, in caso di mancato wash-out fino a che tempo dall'iniezione si è protratta osservazione.
- Segnalare eventuali problemi tecnici o segnale contrastografico complessivamente scadente.

Pervietà dell'asse spleno-portale e delle diramazioni intraparenchimali ed in caso di trombosi descrivere

- ecostruttura del trombo (ecogeno, anecogeno) e suo aspetto (formante massa/espansivo, con allargamento del vaso ovvero non espansivo)
- localizzazione ed estensione (secondo Shi J e coll, Annals Surgical Oncology 2010, vedi testo)
- infiltrazione e distruzione ovvero preservazione della parete del vaso portale

- contiguità del ramo portale trombizzato con la massa tumorale epatica
- presenza di segnali Doppler arteriosi all'interno del trombo (a prescindere dalla loro impedenza sul tracciato di flusso)
- presenza di *enhancement* arterioso del trombo ed eventuale presenza di *enhancement* portale e di wash-out portale/tardivo

PER TUTTE LE TECNICHE DI IMMAGINE (TC, RM, ECOGRAFIA) descrivere anche:

- Presenza di circoli collaterali venosi: paraombelicale, periesofagei, perigastrici, perisplenici, shunt splenorenali
- Albero biliare: eventuale dilatazione e localizzazione
- Presenza e caratteristiche di linfadenomegalie (descrivere dimensioni sui due assi ortogonali per linfonodi >1cm). Criterio mRECIST per linfadenomegalia maligna = diametro asse corto ≥ 2 cm.
- Presenza di ascite
- Diametro bipolare della milza

Riportare Conclusioni diagnostiche riferite alle singole lesioni

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

Per l'ecografia con contrasto si raccomanda di riportare in conclusione la classe CEUS LI RADS per ogni singola lesione indagata (classe da LR1 a LR5 o LRM)(<http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>).

ALLEGATO**SCHEDA TECNICA SULLA ESECUZIONE DI TC FEGATO SENZA E CON MEZZO DI CONTRASTO PER LESIONI FOCALI IN CIRROSI A RISCHIO DI HCC****Preparazione del paziente**

- Diggiuno dalla mezzanotte o da almeno 6-8 ore.
- Verifica anamnestica dell'assenza di controindicazioni all'infusione ev del mdc iodato.
- Consenso informato da parte del paziente.

Esecuzione

- Posizione del paziente: supino con arti inferiori estesi e superiori semiflessi sopra la testa.
- Scanogramma (scout): in proiezione AP e LL.
- Volume di interesse: dalle cupole diaframmatiche al profilo inferiore dell'osso pubico.
- Scansioni: eseguite in apnea inspiratoria.

Apparecchiatura: almeno 16 strati con potenza del tubo di almeno 60kW.

In caso di disponibilità di apparecchiatura "Dual Energy" si consiglia di utilizzarla nello studio del fegato.

Dati tecnici	
Spessore di strato (mm)	≤2,5
Collimazione dei detettori	64x0,625
Avanzamento / Pitch	Intermedio tra le possibilità della apparecchiatura
Ricostruzione: Spessore di strato (mm)/Intervallo (mm)	< del 50% dello spessore di strato
Direzione scansione	Cranio-caudale
kV/mAs/tempo di rotazione (sec)	120-140/automatico/0,6
Iniettore automatico	A doppia siringa/peristaltico
Concentrazione del mdc	≥350 mgI/ml
Mdc: volume (ml)	1,5-2 ml /kg in base alla concentrazione del mdc e caratteristiche del Paziente
Velocità di somministrazione	4ml/sec se lo consente l'accesso venoso
Fase basale	Accettabile anche spessore di strato 1,5 volte lo spessore esame dinamico
Studio dinamico	<i>Smart Prep</i> su aorta addominale per acquisizione <i>fase arteriosa</i> o a 30-40 sec (<i>fase arteriosa tardiva</i>); <i>fase venosa</i> tra 70 e 90 sec <i>fase tardiva</i> tra 180 e 300 sec
Studio torace quando richiesto	HR, senza mdc, in ispirio

Ricostruzioni (utili a discrezione del medico radiologo)

- MPR
- MIP vascolari del distretto in esame
- VRT

ALLEGATO**SCHEMA TECNICA SULLA ESECUZIONE RM FEGATO CON MEZZO DI CONTRASTO EPATOSPECIFICO PER LESIONI FOCALI IN CIRROSI A RISCHIO DI HCC**

Caratteristiche tecniche: potenza del Magnete almeno 1,5 T
Intensità del gradiente: > 30mT/m
Bobina Body Phased Array 8 canali
Slave rate: 150mT/m/sec

Preparazione del paziente

- Digiuno da almeno 6 ore
- Verifica anamnestica dell'assenza di controindicazioni allo studio RM (anamnesi metallica) e all'infusione ev del mdc.
- Consenso informato da parte del paziente
- Centraggio del paziente in posizione supina con le braccia in adduzione.

Tecnica d'esame:

Spessore di strato: ideale ≤ 4 mm, non superiore a 5/6 mm

Studio preliminare pre-contrasto (range dalla intera cupola epatica al profilo inferiore del fegato):

- Assiali Gradient Echo T1-pesate in-fase ed in opposizione di fase, breath hold
- Assiali Fast Spin Echo T2-pesate senza e/o con saturazione del grasso breath hold /a respiro libero con trigger
- DWI con valori di b fino a almeno 800
- Assiali 2D o 3D Gradient Echo T1-pesate con saturazione del grasso

Iniezione del mdc con preferibilmente iniettore a doppia siringa:

si raccomanda un mdc con fase epatobiliare:

- Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlino, Germania) alla dose di 0,1 ml/Kg; velocità di infusione ≤ 1 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml); oppure
- Gd-BOPTA (Multihance, Bracco, Milano, Italia) alla dose di 0,1-0,2 ml/Kg; velocità di infusione 2 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml);

I mezzi di contrasto non epatospecifici vanno iniettati generalmente alla dose di 0,2 ml/Kg; velocità di infusione 2 ml/sec; a seguire bolo di fisiologica (20 ml);

Studio post-contrastografico:

- assiali 2D o 3D Gradient echo T1-pesate con saturazione del grasso in *fase arteriosa* (sincronizzazione del bolo con trigger fluoroscopio o acquisizione a circa 25-30 sec); *venosa* (70-80 sec); *tardiva* (a180-240 sec)
- assiali 2D o 3D Gradient echo T1-pesate con saturazione del grasso in fase epatobiliare a circa 20 min dopo la somministrazione di Gd-EOB-DTPA e dopo almeno 60 min e fino a 3 ore in caso di utilizzo di Gd-BOPTA

si raccomandano le acquisizioni con sottrazione

ALLEGATO: SISTEMI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA E DI STADIAZIONE PER HCC**Parte1 di 2****CLIP**

Lo score CLIP (359) nasce da uno studio retrospettivo di 435 pazienti -diagnosticati in 16 centri italiani fra il 1990 e il 1992- di cui 108 non trattati e 327 trattati con le seguenti modalità: 247 trattamenti locoregionali (chirurgia, PEI, TACE) e 80 trattamenti sistemici. E' stato messo appunto secondo una metodologia appropriata. Selezionando le variabili prognostiche con il modello di Cox ed assegnando un punteggio (0,1,2) a ciascuna di queste. Quanto più alto è il punteggio finale tanto peggiore la prognosi.

Punti	Morfologia del tumore	Classe Child-Pugh	Alfa-Fetoproteina	Trombosi Portale
0	Uninodulare con estensione ≤ 50% del fegato	A	< 400 ng/ ml	No
1	Multinodulare con estensione ≤ 50% del fegato	B	≥ 400 ng/ml	Si
2	Massivo o estensione > 50%	C	-	-

La somma dei punti totali varia da 0 a 6 ed il CLIP quindi identifica sette stadi a prognosi tra loro differente.

Successivamente lo stesso gruppo ha effettuato uno studio prospettico(360) basato su 196 pazienti (110 sottoposti a trattamenti locoregionali, gli altri non trattati) con lo scopo di validare il modello, eliminando il potenziale "bias" derivante dall'errore di selezione legato allo studio retrospettivo.

Il CLIP è stato ampiamente validato in letteratura(361).

ALLEGATO: SISTEMI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA E DI STADIAZIONE PER HCC**Parte 2 di 2****BCLC**

La classificazione del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (362) è basata sulla sintesi di molti studi realizzati su gruppi di pazienti con analoghe caratteristiche del tumore e della malattia sottostante e sottoposti alle stesse modalità di trattamento: in questo modo sono stati identificati alcuni stadi ognuno con propri fattori prognostici. Le variabili considerate sono correlate all'estensione tumorale, allo stato di funzionalità epatica, e alla presenza di sintomi correlati al tumore (Performance Status), legando quindi gli stadi con un algoritmo di trattamento.

	Stadio BCLC	Performance status	Estensione tumorale	Child-Pugh
0	Molto Precoce	0	Singolo < 2 cm Carcinoma in situ	A
A	Precoce	0	Singolo o 3 noduli < 3 cm	A – B
B	Intermediato	0	Multinodulare	A – B
C	Avanzato	1 – 2	Invasione portale e/o Metastasi (N1M1)	A – B
D	Terminale	> 2	Ognuna delle precedenti	C

Lo stadio precoce (BCLC A) è inoltre suddiviso in sottogruppi (A1 – A4) individuati in relazione alle caratteristiche dello stato funzionale epatico (bilirubina e ipertensione portale). L'ipertensione portale viene definita nello studio in base alla presenza di varici esofagee, o di splenomegalia con piastrine inferiori a $100.000/\text{mm}^3$, o di gradiente pressorio venoso epatico ≥ 10 mmHg.

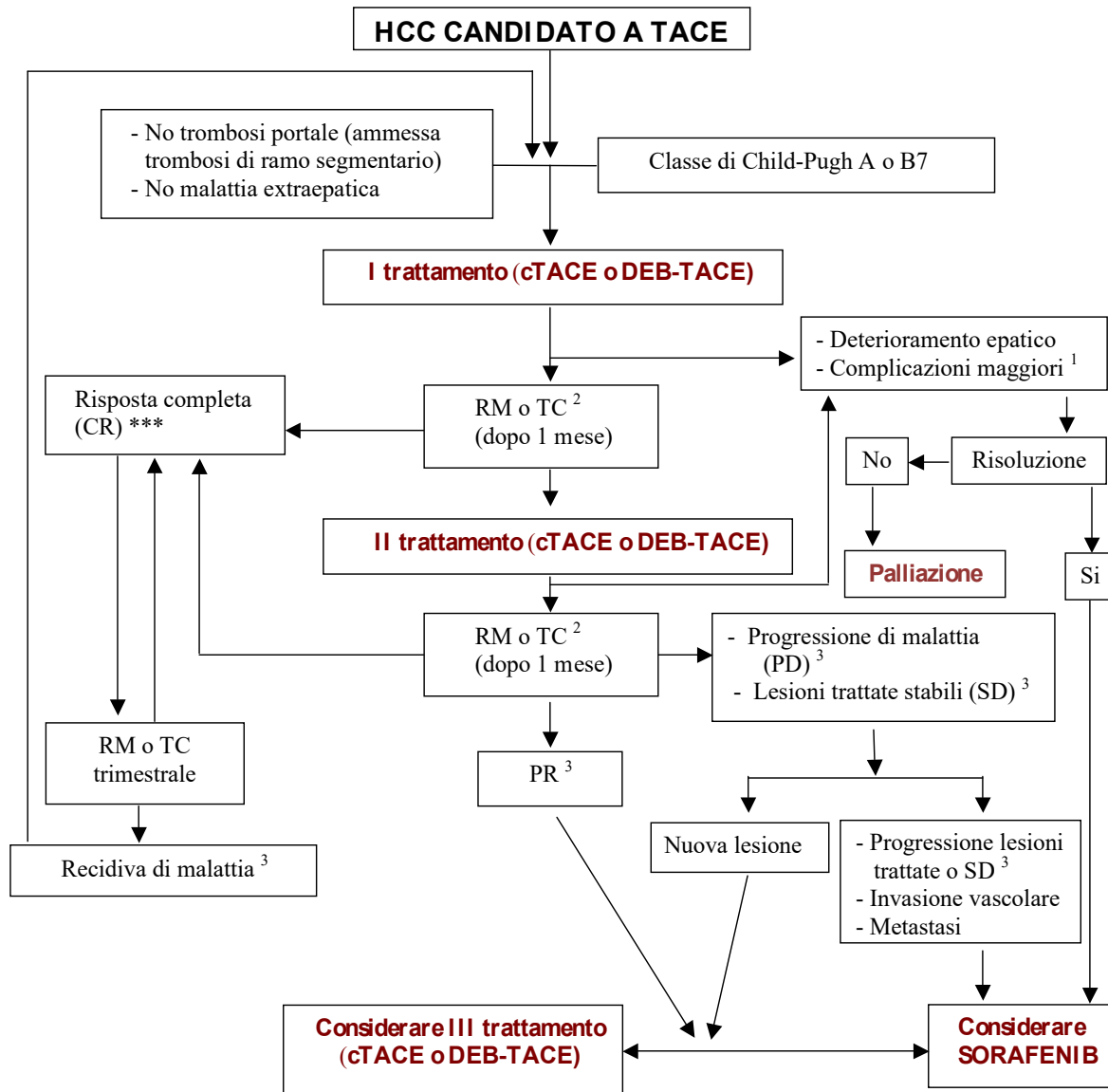
L'elemento forse peculiare del sistema di stadiazione BCLC sta nel suo essere stato concepito come linea guida al trattamento in relazione ai diversi stadi che lo compongono. A differenza degli altri sistemi prognostici realizzati, da cui risultano previsioni sulla probabilità di sopravvivenza, nel BCLC si individuano le possibilità di trattamento di prima linea per ciascuno stadio.

Il sistema di Barcellona è stato adottato dall'AASLD (24) e dall'EASL (6).

ALLEGATO: CONTROINDICAZIONI ALLA TACE

Absolute	Relative
Cirrosi in classe Child-Pugh B $\geq$ 8 che comprenda: - Presenza di ascite abbondante, tesa o refrattaria - Bilirubinemia > 3 mg/dl - Performance Status > 1 - Encefalopatia clinicamente manifesta - Sindrome epato-renale o altra insufficienza renale (creatinina ≥ 2 mg/dl o clearance della creatinina <30 mg/dl) - Tumori multinodulari con coinvolgimento bilobare esteso oltre il 50% del volume epatico oppure tumori infiltranti - Fistole artero-venose epatiche aperte Severa riduzione del flusso portale (trombosi portale completa dei tronchi principali o flusso epatofugo)	Tumori di dimensioni ≥ 10 cm Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento non in trattamento profilattico Severe Comorbidità Extraepatica

Algoritmo decisionale per la ripetizione della TACE, in relazione alla risposta tumorale e alla tolleranza al trattamento.



¹ : percorso valido per ogni seduta di TACE

² : in caso di cTACE considerare **RM**, in quanto alla TC l'accumulo di Lipiodol può "mascherare" un'attività residua di malattia

³ : risposta al trattamento definita secondo i **criteri RECIST modificati** [CR: risposta completa; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile (si intende nessuna modificazione favorevole della lesione trattata); PD: progressione di malattia] o **criteri EASL** (risposta obiettiva se riduzione dell'area di sezione tumorale perfusa >50%)

ALLEGATO “CRITERI TARE”

Criteri di selezione e controindicazioni alla brachiterapia con microsfere β -emittenti contenenti Ittrio90 (radioembolizzazione=TARE).

Criteri di selezione	Controindicazioni
1. Età ≥ 18 anni 2. Attesa di vita ≥ 3 mesi 3. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 4. Punteggio di Child-Pugh ≤ 7 5. Stadio BCLC B or C 6. Granulociti neutrofili $\geq 1.500/\text{mmc}$ 7. Piastrine $\geq 50.000/\text{mmc}$ 8. Candidati non ideali per la chemioembolizzazione (malattia multinodulare bilobare o tumore >5 cm)	1. Estensione tumore $>50\%$ del volume epatico (fegato cirrotico) 2. Estensione tumore $>70\%$ del volume epatico (fegato non cirrotico) 3. Estensione del tumore non misurabile 4. Metastasi extraepatiche 5. Ascite non controllata da diuretici 6. Punteggio di Child-Pugh >7 7. Bilirubina >2 mg/dL 8. Creatinina >2 mg/dL 9. Insufficienza respiratoria 10. Infezioni in atto 11. Controindicazioni all'arteriografia splancnica 12. Shunt epato-polmonare $>20\%$ alla scintigrafia pre-trattamento con macroaggregati di albumina marcata ($^{99}\text{mTc-MAA}$) o una dose radiante stimata al polmone >30 Gy (per una singola esposizione) o >50 Gy (per esposizioni multiple) 13. Evidenza di deposito di $^{99}\text{mTc-MAA}$ nella parete gastrica o duodenale (dopo embolizzazione dell'arteria gastro-duodenale, se ritenuta necessaria) alla scintigrafia pre-trattamento 14. Gravidanza o controindicazioni alla contracccezione orale nelle donne in pre-menopausa. 15. Precedente radioterapia epatica esterna (radioterapia conformazionale)

ALLEGATO: PRESENZA DI INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI DI RIFERIMENTO SU INDICAZIONE A TERAPIA CON SORAFENIB COME PRIMA LINEA IN AVANZATO, SULLA GESTIONE EVENTI AVVERSI E TERAPIE DOPO CESSAZIONE SORAFENIB

	EASL-EORTC clinical practice Guidelines	KLCSG-NCC Korea Practice Guideline	AIOM guidelines	Italian Association for the Study of the Liver (AISF)	Japanese JSH-HCC Guidelines
Sorafenib indicato come terapia di prima linea	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Raccomandazioni su modifica dose in caso di eventi avversi	No	No	Sì	Sì	No
Misure di trattamento sintomatico dei eventi avversi correlati al trattamento	No	Sì	No	No	No
Considerazioni su eventuali successive linee di trattamento	Sì	Sì	Sì	No	No

ALLEGATO: RACCOMANDAZIONI SU RIDUZIONE DI DOSE E SOSPENSIONE TERAPIA CON SORAFENIB (in linea con raccomandazioni AIOM, Associazione Italiana Oncologia Medica) (4).

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

Le scelte terapeutiche vanno effettuate nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che permetta di valutare (eventualmente in rete) tutti i possibili trattamenti

		Child-Pugh A, No CSPH, PS 0-1		Child Pugh A, CSPH, PS 0-1 e Child-Pugh B7, PS 0-1		Child-Pugh B 8-9, PS 0-1		Child-Pugh C o PS ≥2	
		1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative
HCC singolo <i>No Invasione Macro Vascolare</i> <i>N0, M0</i>	≤20 mm	RFA ¹ MWA ¹	Resezione ² PEI	RFA ¹ MWA ¹	Resezione PEI	OLT	PEI RFA ¹ MWA ¹	OLT	BSC
	21-30 mm	Resezione	RFA/MWA ¹ OLT PEI TACE	OLT Resezione ⁴	RFA/MWA ¹ PEI TACE		RFA/MWA ¹ PEI		
	31-50 mm		OLT RFA/MWA ¹ +TACE TACE		RFA/MWA ¹ +TACE TACE				
	>50 mm		OLT DS/EC TACE TARE	Resezione ⁴ OLT DS/EC	TACE TARE		OLT DS/EC		
		Child-Pugh A, No CSPH, PS 0-1		Child Pugh A, CSPH, PS 0-1 e Child-Pugh B7, PS 0-1		Child-Pugh B 8-9, PS 0-1		Child-Pugh C o PS ≥2	
		1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative
HCC multifocale <i>No Invasione Macro Vascolare</i> <i>N0, M0</i>	2-3 HCC ≤30 mm	RFA/MWA ¹ Resezione ² OLT	TACE PEI	OLT	RFA/MWA ¹ TACE PEI	OLT	BSC	OLT	BSC
	2-3 HCC >30 mm	OLT DS/EC Resezione ²	TACE Sorafenib	OLT DS/EC	TACE Sorafenib ⁴	OLT DS/EC		OLT DS/ EC	
	>3 HCC	OLT DS/EC	Resezione TACE-TARE Sorafenib		TACE TARE Sorafenib ⁴				
		Child-Pugh A, No CSPH, PS 0-1		Child Pugh A, CSPH, PS 0-1 e Child-Pugh B7, PS 0-1		Child-Pugh B 8-9, PS 0-1		Child-Pugh C o PS ≥2	
		1 ^A scelta	alternative	1 ^A scelta	alternative				
Invasione Macro Vascolare <i>N0, M0</i>	Intraepatica	Sorafenib	Resezione ³ TARE±Soraf (TACE) ³	Sorafenib ⁴	Resezione ^{3,4} TARE (TACE) ³	BSC		BSC	
	V. Porta (tronco) IVC	Sorafenib	TARE Sperimentazioni	Sorafenib ⁴	Sperimentazioni TARE ⁴				
		Child-Pugh A, No CSPH, PS 0-1		Child Pugh A, CSPH, PS 0-1 e Child-Pugh B7, PS 0-1		Child-Pugh B 8-9, PS 0-1		Child-Pugh C o PS ≥2	
		1 ^A scelta	alternativa	1 ^A scelta	alternativa				
Diffusione extraepatica N+/M+		Sorafenib	Sperimentazioni	Sorafenib ⁴	Sperimentazioni	BSC		BSC	

¹ L'ablazione può essere eseguita per via percutanea, laparoscopica o laparotomica in relazione all'ubicazione della lesione ed alla funzione epatica; ² l'ablazione può essere associata alla resezione chirurgica; ³ se di invasione vascolare di tipo I-II secondo Shi et al. *Ann Surg Oncol* 2010; ⁴ solo se Child-Pugh A

N0/N+, M0/M+ (assenza/presenza di diffusione tumorale ai linfonodi=N) o sedi metastatiche extraepatiche=M); CSPH: clinically significant portal hypertension (ipertensione portale clinicamente significativa); RFA: radiofrequency ablation (termoablazione a radiofrequenza); MWA: microwave ablation (termoablazione a micro-onde); OLT: orthotopic liver transplantation (trapianto ortotopico di fegato); DS/EC downstaging/extended criteria (criteri "downstaging"/estesi); TARE: trans-arterial radioembolization (radioembolizzazione transarteriosa); TACE: transarterial chemoembolization (chemioembolizzazione transarteriosa); PEI: percutaneous ethanol injection (alcolizzazione percutanea); BSC: best supportive care (miglior terapia di supporto); IVC: inferior vena cava (vena cava inferiore)

BIBLIOGRAFIA

1. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, C. C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283.
2. Villa E, Critelli R, Lei B, Marzocchi G, Cammà C, Giannelli G, Pontisso P, et al. Neoangiogenesis-related genes are hallmarks of fast-growing hepatocellular carcinomas and worst survival. Results from a prospective study. *Gut* 2016;65:861-869.
3. Italian Association for the Study of the L, Panel AE, Committee AC, Bolondi L, Cillo U, Colombo M, Craxi A, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013;45:712-723.
4. AIOM. Linee Guida Epatocarcinoma. In: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1,;> 2015.
5. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, Sastre J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* 2016;in press.
6. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
7. Korean Liver Cancer Study G, National Cancer Center K. 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2015;16:465-522.
8. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45.
9. Burak KW, Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Consensus, controversies and future directions. A report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:178-184.
10. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;63:131-140.
11. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271-1278.
12. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest* 2015;38:817-825.
13. Kelly PA, Haidet P. Physician overestimation of patient literacy: a potential source of health care disparities. *Patient Educ Couns* 2007;66:119-122.
14. AIOM-AIRTUM. In; 2014.
15. AIOM-AIRTUM. 2015.
16. Santi V, Buccione D, Di Micoli A, Fatti G, Frigerio M, Farinati F, Del Poggio P, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *J Hepatol* 2012;56:397-405.
17. Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, Marinelli S, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Dig Liver Dis* 2014;46:549-555.
18. Bucci L, Garuti F, Lenzi B, Pecorelli A, Farinati F, Giannini EG, Granito A, et al. The evolutionary scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int.* 2016 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/liv.13204.
19. AA.VV. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. In: *Epidemiol Prev*, 2011.
20. Bonanni P, Crovari P. Success stories in the implementation of universal hepatitis B vaccination: an update on Italy. *Vaccine* 1998;16 Suppl:S38-42.
21. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956-967.
22. Hsu YC, Wu CY, Lin JT. Hepatitis C virus infection, antiviral therapy, and risk of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2015;42:329-338.
23. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.

24. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
25. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegna L, Rapaccini G, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448-2457; quiz 2458.
26. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
27. Chang KC, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen CH, Yen MF, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2766-2772.
28. Jung KS, Kim SU, Song K, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Kim BK, et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy. *Hepatology* 2015;62:1757-1766.
29. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-806.
30. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S34-43.
31. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
32. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110.
33. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29:339-364.
34. Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, Singh H, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009;10:1111-1118.
35. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-297.
36. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-1997.
37. Coon J. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2007;11
38. Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Farinati F, Poggio PD, Rapaccini G, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *J Hepatol* 2012;56:1089-1096.
39. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154:178-186.
40. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160:381-407.
41. Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001;153:309-318.
42. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331:77.
43. Gilbert ES. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. *Am J Epidemiol* 2001;153:319-322; discussion 323-314.
44. Upton AC, National Council on Radiation P, Measurements Scientific C. The state of the art in the 1990's: NCRP Report No. 136 on the scientific bases for linearity in the dose-response relationship for ionizing radiation. *Health Phys* 2003;85:15-22.

45. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007;37:1-332.
46. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, Rimola J, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. Gut 2012;61:1481-1487.
47. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47:97-104.
48. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, Piscaglia F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultraschall Med 2013;34:11-29.
49. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut 2010;59:638-644.
50. de Sio I, Iadevaia MD, Vitale LM, Niosi M, Del Prete A, de Sio C, Romano L, et al. Optimized contrast-enhanced ultrasonography for characterization of focal liver lesions in cirrhosis: A single-center retrospective study. United European Gastroenterol J 2014;2:279-287.
51. Yuan MX, Li R, Zhang XH, Tang CL, Guo YL, Guo DY, Luo MK. Factors Affecting the Enhancement Patterns of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC) on Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and their Pathological Correlations in Patients with a Single Lesion. Ultraschall Med 2015.
52. Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L. Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound. J Hepatol 2001;34:474-482.
53. Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, Galassi M, Sangiovanni A, Venerandi L, Forzenigo LV, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013;58:1188-1193.
54. Piscaglia F, Iavarone M, Galassi M, Vavassori S, Renzulli M, Forzenigo LV, Granito A, et al. Cholangiocarcinoma in Cirrhosis: Value of Hepatocyte Specific Magnetic Resonance Imaging. Dig Dis 2015;33:735-744.
55. Murakami T, Nakamura H, Tsuda K, Ishida T, Tomoda K, Hori S, Monden M, et al. Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: pathologic correlation study. J Magn Reson Imaging 1995;5:165-170.
56. Mastropasqua M, Kanematsu M, Leonardou P, Braga L, Woosley JT, Semelka RC. Cavernous hemangiomas in patients with chronic liver disease: MR imaging findings. Magn Reson Imaging 2004;22:15-18.
57. Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, Amorim VB, et al. MR imaging of hypervascular lesions in the cirrhotic liver: a diagnostic dilemma. Radiographics 2012;32:767-787.
58. Ouedraogo NA, Danjoux-de-Volontat M, Auriol J, Peron JM, Rousseau H, Otal P. Dysplastic hepatic nodules: radiological abnormalities and histopathological correlations. Eur J Radiol 2011;79:232-236.
59. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, Leoni S, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. Liver Int 2013;33:771-779.
60. Barreiros AP, Piscaglia F, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): comments on AASLD guidelines. J Hepatol 2012;57:930-932.
61. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Camma C, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. Hepatology 2011;54:2055-2063.
62. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, Bruix J. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009;50:791-798.
63. Peporte AR, Sommer WH, Nikolaou K, Reiser MF, Zech CJ. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Eur J Radiol 2013;82:e101-106.
64. Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, Brozzetti S, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Radiology 2010;256:806-816.

65. Bottcher J, Hansch A, Pfeil A, Schmidt P, Malich A, Schneeweiss A, Maurer MH, et al. Detection and classification of different liver lesions: comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI versus multiphasic spiral CT in a clinical single centre investigation. *Eur J Radiol* 2013;82:1860-1869.
66. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, Zakher B, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:697-711.
67. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
68. Ye F, Liu J, Ouyang H. Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid (Gd-EOB-DTPA)-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Multidetector-Row Computed Tomography for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1157.
69. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, Santillan CS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:71-90.
70. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, Fornari F, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut* 2004;53:1356-1362.
71. Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, Marafin C, de Maria N, Cardin R, Naccarato R. Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:473-478.
72. Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Ping B, Wang LF, Wang BH, et al. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:541-546.
73. Chen QW, Cheng CS, Chen H, Ning ZY, Tang SF, Zhang X, Zhu XY, et al. Effectiveness and complications of ultrasound guided fine needle aspiration for primary liver cancer in a Chinese population with serum alpha-fetoprotein levels ≤ 200 ng/ml--a study based on 4,312 patients. *PLoS One* 2014;9:e101536.
74. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437-447.
75. Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014;101:1017-1022.
76. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014;61:589-593.
77. (SIMI). IAftSoLDAaSolM. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis* 2016;48:455-467.
78. Colecchia A, Scaioli E, Montrone L, Vestito A, Di Biase AR, Pieri M, D'Errico-Grigioni A, et al. Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. *J Hepatol* 2011;54:300-305.
79. Wang L, Wang J, Zhang X, Li J, Wei X, Cheng J, Ling Q, et al. Diagnostic Value of Preoperative Needle Biopsy for Tumor Grading Assessment in Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0144216.
80. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55-63.
81. Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH, Frigo AC, et al. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med* 2016;13:e1002006.
82. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
83. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-5661.
84. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
85. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-859.
86. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-2443.

87. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838.
88. Vigano L, Conci S, Cescon M, Fava C, Capelli P, D'Errico A, Torzilli G, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J Hepatol* 2015;63:93-101.
89. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, Paradis V, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013;100:113-121.
90. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-1206; discussion 1206.
91. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, Ferrero A, Vigano L, Ercolani G, Zanello M, et al. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg* 2009;144:57-63; discussion 63.
92. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, Festi D, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706-712; discussion 712-703.
93. Donadon M, Costa G, Cimino M, Procopio F, Fabbro DD, Palmisano A, Torzilli G. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score. *World J Surg* 2015;39:237-243.
94. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451.
95. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-1916.
96. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006;30:992-999.
97. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, Grazi GL, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922-928.
98. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, Palmisano A, Del Fabbro D, Spinelli A, Botea F, et al. Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: results of a prospective analysis. *Arch Surg* 2008;143:1082-1090.
99. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, Guglielmi A. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol* 2011;17:5083-5088.
100. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, Opocher E, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013;15:78-84.
101. Giannini EG, Savarino V, Farinati F, Ciccarese F, Rapaccini G, Marco MD, Benvegna L, et al. Influence of clinically significant portal hypertension on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Liver Int* 2013;33:1594-1600.
102. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536.
103. Cucchetti A, Cescon M, Pinna AD. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. More doubts than clarity. *Hepatology* 2015;62:976-977.
104. Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, Li J, Xia Y, Ercolani G, Shen F, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2014;155:512-521.
105. Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1109-1117.
106. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Ikai I, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143:469-475.

107. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131:311-317.
108. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:346-350.
109. Torzilli G, Procopio F, Cimino M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Montorsi M. Anatomical segmental and subsegmental resection of the liver for hepatocellular carcinoma: a new approach by means of ultrasound-guided vessel compression. *Ann Surg* 2010;251:229-235.
110. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
111. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
112. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
113. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, Wang K, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:193-200.
114. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013;58:724-729.
115. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912.
116. Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e84484.
117. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, Brunello F, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013;59:89-97.
118. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262:43-58.
119. Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:676-691.
120. Kim PT, Jang JH, Atenafu EG, Fischer S, Greig PD, McGilvray ID, Wei AC, et al. Outcomes after hepatic resection and subsequent multimodal treatment of recurrence for multifocal hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013;100:1516-1522.
121. Goh BK, Chow PK, Teo JY, Wong JS, Chan CY, Cheow PC, Chung AY, et al. Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1477-1485.
122. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, Lee PH, Chen DS, Sheu JC, Chen CH. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:848-855.
123. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257:929-937.
124. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, Chen CL, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008;44:1000-1006.
125. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, Peng T, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014;260:329-340.
126. Farinati F, Vanin V, Giacomini A, Pozzan C, Cillo U, Vitale A, Di Nolfo AM, et al. BCLC stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolization: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver Int* 2015;35:223-231.

127. Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, Volk M, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:617-624.
128. Liu W, Zhou JG, Sun Y, Zhang L, Xing BC. Hepatic Resection Improved the Long-Term Survival of Patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma in Asia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1271-1280.
129. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, Wu MC, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014;61:82-88.
130. Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, Terajima H, Hatano E, Shimahara Y, Yamaoka Y. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:65-75, ix.
131. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 2014;61:583-588.
132. Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, Wu MC, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2073-2080.
133. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005;137:403-410.
134. Roayaie S, Jibara G, Taouli B, Schwartz M. Resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3754-3760.
135. Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, Lin XJ, Chen MS, Lau WY. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2012;118:4725-4736.
136. Liu PH, Lee YH, Hsia CY, Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, Lin HC, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1825-1833.
137. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250:825-830.
138. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015;261:619-629.
139. Belli G, Limongelli P, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Belli A, Russo G. Laparoscopic and open treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2009;96:1041-1048.
140. Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:342-352.
141. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, Salloum C, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)* 2014;16:357-365.
142. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, B OB, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)* 2014;16:109-118.
143. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:721-727.
144. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, Belli A. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. *Surg Endosc* 2007;21:2004-2011.
145. Cillo U, Vitale A, Brolese A, Zanusi G, Neri D, Valmasoni M, Bonsignore P, et al. Partial hepatectomy as first-line treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007;95:213-220.
146. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-207.

147. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238:508-518; discussion 518-509.
148. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011;253:745-758.
149. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132-140.
150. Cucchetti A, Zanello M, Cescon M, Ercolani G, Del Gaudio M, Ravaioli M, Grazi GL, et al. Improved diagnostic imaging and interventional therapies prolong survival after resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the university of bologna experience over 10 years. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1630-1637.
151. Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, Cosgrove D, Pawlik TM. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:758-766.
152. Ahn SH, Kim SH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. The optimal follow-up period in patients with above 5-year disease-free survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2013;85:269-274.
153. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant* 2015;15:2552-2561.
154. Berry K, Ioannou GN. Comparison of Liver Transplant-Related Survival Benefit in Patients With Versus Without Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Gastroenterology* 2015;149:669-680; quiz e615-666.
155. NKontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, Vicaut E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-1483.
156. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanello M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12:966-971.
157. Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World J Surg* 2009;33:2412-2419.
158. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 2012;12:706-717.
159. Cillo U, Vitale A, Volk ML, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis* 2010;42:642-649.
160. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, Frigo AC, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:654-662.
161. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, Lowell JA, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-625.
162. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557.
163. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, Peters M, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
164. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, Hirose R, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977.
165. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994 e983; quiz e914-985.
166. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015;62:158-165.

167. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-2596.
168. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, Ko GY, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.
169. Bonadio I, Colle I, Geerts A, Smeets P, Berardi G, Praet M, Rogiers X, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria: long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant* 2015;29:425-433.
170. Balci D, Dayangac M, Yaprak O, Akin B, Duran C, Killi R, Yuzer Y, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single center analysis of outcomes and impact of different selection criteria. *Transpl Int* 2011;24:1075-1083.
171. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, Capussotti L, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-1554.
172. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, Grant DR, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1107-1115.
173. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
174. Onaca N, Davis GL, Jennings LW, Goldstein RM, Klintmalm GB. Improved results of transplantation for hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:574-580.
175. Toso C, Kneteman NM, James Shapiro AM, Bigam DL. The estimated number of patients with hepatocellular carcinoma selected for liver transplantation using expanded selection criteria. *Transpl Int* 2009;22:869-875.
176. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:814-819.
177. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49:832-838.
178. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013;19:634-645.
179. Dumitra TC, Dumitra S, Metrakos PP, Barkun JS, Chaudhury P, Deschenes M, Paraskevas S, et al. Pretransplantation alpha-fetoprotein slope and milan criteria: strong predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after transplantation. *Transplantation* 2013;95:228-233.
180. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20:945-951.
181. Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, Sappler A, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2009;9:592-600.
182. Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, Buchler P, Krause B, Witt U, Gottschild D, et al. Patients with non-[18 F]fludeoxyglucose-avid advanced hepatocellular carcinoma on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:53-61.
183. Lee JW, Paeng JC, Kang KW, Kwon HW, Suh KS, Chung JK, Lee MC, et al. Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2009;50:682-687.
184. Hong G, Suh KS, Suh SW, Yoo T, Kim H, Park MS, Choi Y, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:852-859.
185. Lee SD, Kim SH, Kim SK, Kim YK, Park SJ. Clinical Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Living Donor Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation* 2015;99:2142-2149.

186. Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [18F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:572-580.
187. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Di Gregorio C, Serra V, Cautero N, Ballarin R, et al. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2014;97:220-226.
188. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, Guettier C, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg* 2015.
189. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, Verna EC, Griesemer AD, Parsons RF, Samstein B, et al. Standing the test of time: outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. *Hepatology* 2014;60:1957-1962.
190. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:937-944.
191. Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1875-1881.
192. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2013;19:1343-1353.
193. Tsochatzis E, Garcovich M, Marelli L, Papastergiou V, Fatourou E, Rodriguez-Peralvarez ML, Germani G, et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:944-949.
194. Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, Habib A, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:309-317.
195. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013;58:609-618.
196. Sheth RA, Patel MS, Koottappillil B, Shah JA, Oklu R, Mueller P, Vagefi PA, et al. Role of Locoregional Therapy and Predictors for Dropout in Patients with Hepatocellular Carcinoma Listed for Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1761-1768; quiz 1768.
197. Hodavance MS, Vikingstad EM, Griffin AS, Pabon-Ramos WM, Berg CL, Suhocki PV, Kim CY. Effectiveness of Transarterial Embolization of Hepatocellular Carcinoma as a Bridge to Transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:39-45.
198. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-1152.
199. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, Cristina Morelli M, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011;17:1344-1354.
200. Shuster A, Huynh TJ, Rajan DK, Marquez MA, Grant DR, Huynh DC, Jaskolka JD. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria are superior to European Association for Study of the Liver (EASL) criteria at 1 month follow-up for predicting long-term survival in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:805-812.
201. Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, et al. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2014;20:291-297.
202. Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, Mulleder K, Maglione M, Margreiter C, Moser P, et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int* 2016;36:688-695.
203. Kim HD, Shim JH, Kim GA, Shin YM, Yu E, Lee SG, Lee D, et al. Optimal methods for measuring eligibility for liver transplant in hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2015;62:1076-1084.
204. Young K, Fidelman N, Yao FY, Hills NK, Kohi MP, Kolli KP, Taylor AG, et al. Implications of discordant findings between hepatic angiography and cross-sectional imaging in transplant candidates with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:454-467.

205. Terzi E, Ray Kim W, Sanchez W, Charlton MR, Schmeltzer P, Gores GJ, Andrews JC, et al. Impact of multiple transarterial chemoembolization treatments on hepatocellular carcinoma for patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:248-257.
206. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6:1416-1421.
207. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant* 2010;10:1643-1648.
208. Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, Grazi GL, Zanello M, Leoni S, Ballardini G, et al. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl* 2007;13:857-866.
209. De Giorgio M, Vezzoli S, Cohen E, Armellini E, Luca MG, Verga G, Pinelli D, et al. Prediction of progression-free survival in patients presenting with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Liver Transpl* 2010;16:503-512.
210. Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, Neri D, et al. Response to therapy as a criterion for awarding priority to patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2290-2302.
211. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, Onaca N, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1834-1842.
212. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010;89:227-231.
213. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-1243.
214. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, de Jong KP, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:190.
215. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014;27:1039-1049.
216. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51:1284-1290.
217. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, Chen PJ, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
218. Lu MD, Kuang M, Liang LJ, Xie XY, Peng BG, Liu GJ, Li DM, et al. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:801-805.
219. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:412-418.
220. Berber E, Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 521 cases. *Surg Endosc* 2007;21:613-618.
221. Tesche LJ, Newton KN, Unger J, Semelka RC, Gerber DA. Efficacy and tolerability of laparoscopic-assisted radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients above 60 years of age. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010;20:404-409.
222. Seki S, Sakaguchi H, Iwai S, Kadoya H, Kabayashi S, Kitada T, Fujii H, et al. Five-year survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with laparoscopic microwave coagulation therapy. *Endoscopy* 2005;37:1220-1225.
223. Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009;21:67-72.
224. Ballem N, Berber E, Pitt T, Siperstein A. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up. *HPB (Oxford)* 2008;10:315-320.

225. Belli G, D'Agostino A, Fantini C, Cioffi L, Belli A, Russolillo N, Langella S. Laparoscopic radiofrequency ablation combined with laparoscopic liver resection for more than one HCC on cirrhosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:331-334.
226. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2757-2764.
227. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, Marvin M, Nagubandi R, Ravindra KV, Brock G, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 2008;248:475-486.
228. Casaccia M, Andorno E, Nardi I, Troilo B, Barabino G, Santori G, Valente U. Laparoscopic US-guided radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: feasibility and clinical outcome. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:797-801.
229. Cassera MA, Potter KW, Ujiki MB, Swanstrom LL, Hansen PD. Computed tomography (CT)-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation: a single-institution comparison of morbidity rates and hospital costs. *Surg Endosc* 2011;25:1088-1095.
230. Hsieh CB, Chang HM, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yu JC, Liu YC, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization, laparoscopic radiofrequency ablation, and conservative treatment for decompensated cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:505-508.
231. Kawamoto C, Ido K, Isoda N, Hozumi M, Nagamine N, Ono K, Sato Y, et al. Long-term outcomes for patients with solitary hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic microwave coagulation. *Cancer* 2005;103:985-993.
232. Lam VW, Ng KK, Chok KS, Cheung TT, Yuen J, Tung H, Tso WK, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;207:20-29.
233. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2010;2:417-424.
234. Santambrogio R, Opocher E, Zuin M, Selmi C, Bertolini E, Costa M, Conti M, et al. Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class a liver cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3289-3298.
235. Santambrogio R, Podda M, Zuin M, Bertolini E, Bruno S, Cornalba GP, Costa M, et al. Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2003;17:1826-1832.
236. Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, Taketomi A, Maehara S, Tsujita E, Ito S, et al. Surgical radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma: an endoscopic or open approach. *Hepatogastroenterology* 2009;56:1169-1173.
237. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G, Collaborative Italian Group using As. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:868-874.
238. Zanusi G, Boetto R, Gringeri E, Vitale A, D'Amico F, Carraro A, Bassi D, et al. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transplant Proc* 2011;43:1091-1094.
239. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32:339-344.
240. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
241. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380-388.
242. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-1567.
243. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-807.
244. Lau WY, Lai EC, Leung TW, Yu SC. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008;247:43-48.
245. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, Shen F, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3137-3144.

246. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, Puhan MA, Mullhaupt B, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009;96:975-981.
247. Miao RY, Zhao HT, Yang HY, Mao YL, Lu X, Zhao Y, Liu CN, et al. Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2931-2942.
248. Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889-894.
249. Singal AG, Thomassen LV, Gretch DR, Shuhart MC. Use of the AST to platelet ratio index in HCV/HIV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:566-577.
250. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354.
251. Takayasu K AS, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;13 (S0168-8278(11)00865-8 [pii] 10.1016/j.jhep.2011.10.021).
252. Giannini EG, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegna L, Farinati F, et al. Transarterial chemoembolization in Child-Pugh class B patients with hepatocellular carcinoma: between the devil and the deep blue sea. *Liver Int* 2010;30:923-924; author reply 924-925.
253. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
254. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
255. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
256. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, 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* 2009;33:41-52.
257. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1545-1552.
258. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-264.
259. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, Ravaioli M, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580-1589.
260. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
261. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
262. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:30-38.
263. Kim YS, Rhim H, Lim HK, Park CK, Lee WJ, Do YS, Cho JW. Completeness of treatment in hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapies: Evaluation of positive predictive value of contrast-enhanced CT with histopathologic correlation in the explanted liver specimen. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:578-582.
264. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, Cattral MS, Cleary SP, Levy GA, Greig PD, et al. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2006;81:1633-1639.

265. Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Hecht EM, Taouli B. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:348-355.
266. Kim HJ, Kim TK, Kim PN, Kim AY, Ko EY, Kim KW, Sung KB, et al. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med* 2006;25:477-486.
267. Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, Mattrey RF. Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:57-65.
268. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2010;37:212-220.
269. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
270. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, Paprottka PM, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-878.
271. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, Maccauro M, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
272. Kim do Y, Park BJ, Kim YH, Han KH, Cho SB, Cho KR, Uhm SH, et al. Radioembolization With Yttrium-90 Resin Microspheres in Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Am J Clin Oncol* 2015;38:495-501.
273. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, Martinez-Cuesta A, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1205-1212.
274. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
275. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, Panizo A, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:792-800.
276. Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Giampalma E, Galaverni MC, Pettinato C, Renzulli M, et al. Efficacy of radioembolization according to tumor morphology and portal vein thrombosis in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2015;11:3133-3142.
277. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116:1305-1314.
278. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, Staley CA, 3rd, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:224-230.
279. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507 e492.
280. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, Ibrahim SM, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
281. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, Marinelli S, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int* 2015;35:1036-1047.
282. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, Haug A, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015;35:1715-1721.
283. Rieke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, Schott E, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int* 2015;35:620-626.

284. Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della Pina C, Bargellini I, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008;49:217-222.
285. Si ZM, Wang GZ, Qian S, Qu XD, Yan ZP, Liu R, Wang JH. Combination Therapies in the Management of Large ($\geq$ 5 cm) Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation Immediately Followed by Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016.
286. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, Zheng Y, et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3754.
287. Feng S, Liang Z, Shuai L, Cai-Jin L, Lu-Jun S, Chao-Feng L, Jie M, et al. Chemolipiodolization with or without embolization in transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma- propensity score matching analysis. *Oncotarget* 2016.
288. Iezzi R, Pompili M, Posa A, Coppola G, Gasbarrini A, Bonomo L. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: State of the art. *World J Gastroenterol* 2016;22:1935-1942.
289. Song MJ, Bae SH, Lee JS, Lee SW, Song do S, You CR, Choi JY, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2016;31:242-252.
290. Chen QW, Ying HF, Gao S, Shen YH, Meng ZQ, Chen H, Chen Z, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:309-314.
291. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
292. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, 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* 2009;10:25-34.
293. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-3508.
294. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Dec 5. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. [Epub ahead of print].
295. Daniele B, Croitoru A, Papandreou C, Bronowicki JP, Mathurin P, Serejo F, Stal P, et al. Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study. *Future Oncol* 2015;11:2553-2562.
296. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:609-617.
297. Kudo M, Ikeda M, Takayama T, Numata K, Izumi N, Furuse J, Okusaka T, et al. Safety and efficacy of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice: a subgroup analysis of GIDEON. *J Gastroenterol* 2016.
298. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, Darnell A, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318-324.
299. Di Costanzo GG, de Stefano G, Tortora R, Farella N, Addario L, Lampasi F, Lanza AG, et al. Sorafenib off-target effects predict outcomes in patients treated for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2015;11:943-951.
300. Cabibbo G, Petta S, Maida M, Camma C. Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma: From Randomized Controlled Trials to Clinical Practice. *Dig Dis* 2015;33:668-674.
301. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, Della Corte C, Maida M, Barbara M, Basso M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology* 2015;62:784-791.
302. Reig M, Bruix J. Pattern of tumor progression in liver cancer: The missing partner in trial design. *Hepatology* 2015;62:674-676.
303. Choi D, Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Kim YH, Lim JH. Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003;22:1163-1172.

304. Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzi M, Meloni F, Calliada F, et al. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009;30:252-258.
305. Shiozawa K, Watanabe M, Takayama R, Takahashi M, Wakui N, Iida K, Sumino Y. Evaluation of local recurrence after treatment for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid: comparison with dynamic computed tomography. *J Clin Ultrasound* 2010;38:182-189.
306. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, Garcia M, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol* 2006;16:2454-2462.
307. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222.
308. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015;261:947-955.
309. Wang DY, Liu L, Qi XS, Su CP, Chen X, Liu X, Chen J, et al. Hepatic Re-resection Versus Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Initial Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:5573-5578.
310. Meniconi RL, Komatsu S, Perdigao F, Boelle PY, Soubrane O, Scatton O. Recurrent hepatocellular carcinoma: a Western strategy that emphasizes the impact of pathologic profile of the first resection. *Surgery* 2015;157:454-462.
311. Wang K, Liu G, Li J, Yan Z, Xia Y, Wan X, Ji Y, et al. Early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy treated with re-hepatectomy, ablation or chemoembolization: a prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:236-242.
312. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.
313. Nakajima Y, Ko S, Kanamura T, Nagao M, Kanehiro H, Hisanaga M, Aomatsu Y, et al. Repeat liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001;192:339-344.
314. Yamashita Y, Shirabe K, Tsuijita E, Takeishi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013;154:1038-1045.
315. Lu MD, Yin XY, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Kuang M, et al. Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Br J Surg* 2005;92:1393-1398.
316. Thomasset SC, Dennison AR, Garcea G. Ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review of clinical efficacy and prognostic factors. *World J Surg* 2015;39:1150-1160.
317. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Yoo BC, Paik SW, Joh JW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2319-2329.
318. Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, Paik YH, et al. Repeated Hepatic Resection versus Radiofrequency Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection: A Propensity Score Matching Study. *Radiology* 2015;275:599-608.
319. Chen X, Chen Y, Li Q, Ma D, Shen B, Peng C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence: a meta-analysis. *J Surg Res* 2015;195:166-174.
320. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534-540.
321. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, Zanello M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transplant* 2008;8:1177-1185.
322. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:31-41.
323. Yamamoto N, Okano K, Kushida Y, Deguchi A, Yachida S, Suzuki Y. Clinicopathology of recurrent hepatocellular carcinomas after radiofrequency ablation treated with salvage surgery. *Hepatol Res* 2014;44:1062-1071.
324. Yamashita S, Aoki T, Inoue Y, Kaneko J, Sakamoto Y, Sugawara Y, Hasegawa K, et al. Outcome of salvage hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy. *Surgery* 2015;157:463-472.

325. Imai K, Beppu T, Chikamoto A, Mima K, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *Hepatol Res* 2014;44:E335-345.
326. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Marconi M, Makuuchi M, Montorsi M. Salvage hepatic resection after incomplete interstitial therapy for primary and secondary liver tumours. *Br J Surg* 2007;94:208-213.
327. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:261-265.
328. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, Kumazaki T. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2167-2171.
329. He J, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Zeng MS, Wang JH, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer* 2009;115:2710-2720.
330. Kodama H, Aikata H, Uka K, Takaki S, Mori N, Waki K, Jeong SC, et al. Efficacy of percutaneous cementoplasty for bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007;72:285-292.
331. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, Shin SJ, Kim SH, Kim JH, Yoo NC. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009;91:307-313.
332. Hsu WC, Tsai AC, Chan SC, Wang PM, Chung NN. Mini-nutritional assessment predicts functional status and quality of life of patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Nutr Cancer* 2012;64:543-549.
333. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 2012;106:1439-1445.
334. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008344.
335. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
336. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
337. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, Ascione A, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
338. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, Camma C, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2016;151:130-139 e132.
339. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
340. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
341. Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *J Hepatol* 2016;65:861-862.
342. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol* 2016;65:862-864.
343. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2016.
344. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 1:S77-84.
345. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-1809.
346. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200-207.

347. Engels EA, Frisch M, Lubin JH, Gail MH, Biggar RJ, Goedert JJ. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:536-541.
348. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004;164:2349-2354.
349. Montes Ramirez ML, Miro JM, Quereda C, Jou A, von Wichmann MA, Berenguer J, Gonzalez-Garcia JJ, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with cirrhosis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:82-86.
350. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, Precone D, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-2293.
351. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-537.
352. Yopp AC, Subramanian M, Jain MK, Mansour JC, Schwarz RE, Balch GC, Singal AG. Presentation, treatment, and clinical outcomes of patients with hepatocellular carcinoma, with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1284-1290.
353. Lim C, Goutte N, Gervais A, Vullierme MP, Valla DC, Degos F, Farges O. Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:581-587.
354. Gramenzi A, Tedeschi S, Cantarini MC, Erroi V, Tumietto F, Attard L, Calza L, et al. Outcome of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:516-522.
355. Bruno R, Puoti M, Sacchi P, Filice C, Carosi G, Filice G. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S146-150.
356. Di Benedetto F, Tarantino G, De Ruvo N, Cautero N, Montalti R, Guerrini GP, Ballarin R, et al. University of Modena experience in HIV-positive patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:1114-1118.
357. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N, Berretta M, et al. Multicenter italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist* 2013;18:592-599.
358. Aguero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, Rafecas A, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016;63:488-498.
359. Investigators. TCotLIPC. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-756.
360. Investigators. TCotLIPC. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-845.
361. Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4141-50..
362. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.

Conflict of Interest Statement

- Giulio Belli: Nessuno
- Bruno Daniele: Bayer (advisory board, relatore, supporto partecipazione congressi), BMS (advisory board, supporto partecipazione congressi), Eli Lilly (advisory board), MSD (advisory board), Celgene (advisory board, supporto partecipazione congressi)
- Giuseppe Cabibbo: Nessuno
- Salvatore Cappabianca: Nessuno
- Umberto Cillo: Novartis (Relatore, advisory board, contratto di ricerca, supporto congresso), Astellas (Relatore), J&J (supporto congresso)
- Edoardo G. Giannini: Bayer, Gilead, GSK (speakers' bureau, compenso come relatore)
- Fabio Piscaglia: Bayer (onorari per advisory board e relazioni), Bracco (onorario per relazioni), Eisai (onorario per advisory board), Esaote (contratto di ricerca), MEDA (onorario per relazioni), Roche (supporto per riunione scientifica)
- Laura Romanini: Bracco (compensi per relazioni)
- Franco Trevisani: Bayer (speaker bureau, consulting fees, advisory board and research funds)
- Luca Viganò: Nessuno
- Luca Volterrani: Nessuno