

REGIONE SICILIA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
"GARIBALDI"
Catania

DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO

N° 607 del 05 GIU. 2023

Oggetto: Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma

Proposta N° del

DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

L'istruttore
(*Dot. Luca Fallica*)

Il Direttore Sanitario Aziendale
(*Dot. Giuseppe Giammanco*)

Registrazione Contabile

Budget Anno Conto Importo Aut.

Budget Anno Conto Importo Aut.

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile
Settore Economico Finanziario e Patrimoniale
(*Dr. Giovanni Luca Roccella*)

Nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,
il Commissario Straordinario, **Dr. Fabrizio De Nicola**,
nominato con D.A. n. 53 del 29.12.2022, (rettificato con D.A. 1/2023) con l'assistenza del
Segretario, *Dott.ssa Maria Antonietta Li Galati* ha adottato la seguente deliberazione

IL DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE

Visto

- il D.M. del 2 aprile 2015 n. 70 *“Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”*;
- il D.A. del 11 gennaio 2019 n. 22 *“Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 70/2015”*;
- la Delibera del Direttore Generale dell’ARNAS Garibaldi n. 1375 del 14.12.2021 *“Costituzione Gruppo Oncologico Multidisciplinare dei Tumori primitivi del fegato”*;

Dato atto

- che nell’ambito di una sempre più corretta e integrata gestione del paziente, si è reso necessario negli anni implementare nuovi modelli organizzativi, sia a livello gestionale che professionale, al fine ultimo di garantire la continuità dell’assistenza con l’impiego razionale delle risorse a disposizione;
- che tra le strategie più efficaci è stato individuato uno strumento indispensabile sul piano organizzativo, ovvero il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), il quale rende effettivo il principio della centralità della persona rispetto a ogni intervento sanitario, socio-sanitario e assistenziale più in generale;
- che i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono strumenti di governo clinico che permettono di delineare, rispetto a una patologia o a un problema clinico, il miglior percorso praticabile all’interno della propria organizzazione e della rete in cui essa è inserita;
- che al fine di affrontare le tematiche relative alla presa in carico del paziente affetto da epatocarcinoma è stata elaborata una procedura tesa all’armonizzazione dei comportamenti sanitari di tutti i vari Professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura dell’epatocarcinoma, tra cui Epatologo – Chirurgo Oncologico Epatobiliare – Oncologo Medico – Radiologo – Radiologo Interventista – Anatomo Patologo – Case Manager;

Considerato

- che questa ARNAS Garibaldi intende perseguire lo sforzo avviato nel corso degli anni al fine di favorire il miglioramento della qualità nelle sue diverse dimensioni nonché il miglioramento dell’appropriatezza e della sicurezza delle cure;
- che gli obiettivi che si intende perseguire attraverso la definizione e l’applicazione del presente PDTA sono in sintesi:
 - Fornire un percorso di riferimento strutturato per i pazienti con sospetto di/affetti da epatocarcinoma diagnosticati sul territorio;
 - Semplificare le procedure per il riferimento del paziente;

- Ridurre i disagi per il paziente e per i *caregivers* e i ritardi nella diagnosi e nel trattamento legati al “passaggio” tra diversi specialisti;
- Favorire la comunicazione con i pazienti, i loro *caregivers* e i Medici del territorio;
- Fornire un’assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate;
- Assicurare una continuità di cure all’interno del PDTA, dalla diagnosi alla terapia;
- Assicurare una continuità assistenziale nelle fasi successive al trattamento (follow-up);
- Assicurare adeguata assistenza anche nelle fasi avanzate dell’epatocarcinoma

Rilevata la necessità di ottenere un miglioramento della prognosi e della qualità della vita dei pazienti affetti da epatocarcinoma attraverso l’adozione di un formale Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale che garantisca l’accesso ai percorsi di diagnosi e cura più appropriati in caso di epatocarcinoma;

Rilevato che il miglioramento della qualità è un progetto organizzativo multidimensionale, continuo, flessibile e permanente che deve coinvolgere progressivamente tutti gli operatori, a tutti i livelli e con tutte le professionalità;

Attestata la legittimità formale e sostanziale dell’odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012;

PROPONE

Per i motivi esposti in premessa, che qui si intendono ripetuti e trascritti:

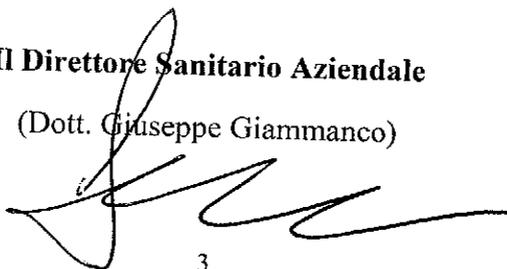
Procedere all’adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l’epatocarcinoma, allegato alla presente per farne parte integrante;

Disporre la notifica del presente provvedimento alle Direzioni Mediche dei Presidi Ospedalieri e tutte le Unità Operative coinvolte nel processo di che trattasi che compongono il Gruppo Oncologico Multidisciplinare di cui alla Deliberazione del Direttore Generale n. 1375 del 14.12.2021;

Munire il presente atto della clausola di immediata esecuzione.

Il Direttore Sanitario Aziendale

(Dott. Giuseppe Giammanco)



IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Preso atto della proposta di deliberazione, che qui si intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Preso atto della attestazione di legittimità e di conformità alla normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo

DELIBERA

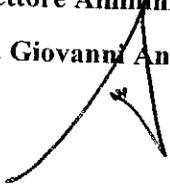
di approvare la superiore proposta per come formulata dal Direttore Sanitario Aziendale e, pertanto,

Procedere all'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma, allegato alla presente per farne parte integrante;

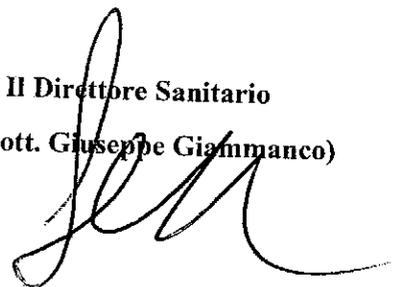
Disporre la notifica del presente provvedimento alle Direzioni Mediche dei Presidi Ospedalieri e tutte le Unità Operative coinvolte nel processo di che trattasi che compongono il Gruppo Oncologico Multidisciplinare di cui alla Deliberazione del Direttore Generale n. 1375 del 14.12.2021;

Munire il presente atto della clausola di immediata esecuzione.

Il Direttore Amministrativo
(Dott. Giovanni Annino)



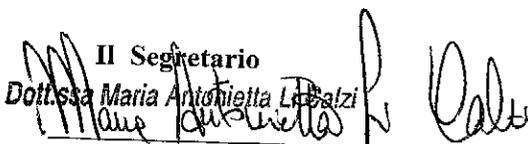
Il Direttore Sanitario
(Dott. Giuseppe Giammanco)



Il Commissario Straordinario
(Dr. Fabrizio De Nicola)



Il Segretario
Dott.ssa Maria Antonietta Le Galzi



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno _____

_____ e ritirata il giorno _____

L'addetto alla pubblicazione

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal

_____ al _____ - ai sensi dell'art. 65 L.R. n. 25/93, così come sostituito
dall'art. 53 L.R. n. 30/93 - e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania _____

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il _____ Prot. n. _____

Notificata al Collegio Sindacale il _____ Prot. n. _____

La presente deliberazione è esecutiva:

- immediatamente
- perché sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione
- a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:
 - a. nota di approvazione prot. n. _____ del _____
 - b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE

**Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e
di Alta Specializzazione (ARNAS) GARIBALDI**

CATANIA



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



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

GRUPPO DI LAVORO

NOME E COGNOME	FUNZIONE	RUOLO	FIRMA
Dott. Maurizio Russello	Epatologo UOSD Epatologia	Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro	
Dott. Roberto Bordonaro	Oncologo UOC Oncologia Medica	Componente	
Dott. Antonino Vallone	Radiologo UOC Radiologia diagnostica ed interventistica	Componente	
Dott. Giuseppe Giordano	Radiologo UOC Radiologia diagnostica ed interventistica	Componente	
Dott. Nicola Cinardi	Chirurgo UOC Chirurgia Oncologica	Componente	
Dott. Giovanni Bartoloni	Anatomo patologo UOC Anatomia Patologica	Componente	
Dott.ssa Desiree Caudullo	Data Manager UOC Oncologia Medica	Componente	

La nomina del gruppo di lavoro, composto dai membri che redigono il presente PDTA, è disponibile in allegato al presente PDTA (vedi Allegato 1).

VERIFICA CONTENUTI

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Maurizio Russello	Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro	

SUPERVISIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Maurizio Russello	Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro	

APPROVAZIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Giuseppe Giammanco	Direttore Sanitario	 Il Direttore Sanitario Aziendale Dott. Giuseppe Giammanco

COMMITTENTE E PROMOTORE DEL PDTA	
Committente	Direzione Sanitaria dell'ARNAS Garibaldi di Catania
Promotore	Dott. Maurizio Russello, Dirigente della UOSD di Epatologia

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

PRESENTAZIONE DEL PDTA - CONTROLLO DELLA DOCUMENTAZIONE DEL PDTA

La costituzione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali è da tempo riconosciuta utile per la corretta gestione delle diverse patologie. In particolare in campo oncologico la conoscenza e condivisione del PDTA di ogni singolo tumore è strumento indispensabile per assicurare ai cittadini efficienza ed equità delle cure, evitare disagi e ritardi che potrebbero ridurne l'efficacia e peggiorare gli esiti attesi, ottimizzare l'allocazione delle risorse disponibili e rendere così sostenibili i costi sanitari.

Il requisito principale dei PDTA oncologici è la gestione multidisciplinare del paziente, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali (mediche e non) che devono prendere in carico il singolo paziente, dalla fase della diagnosi e terapia ed assistenza, alle successive fasi del follow-up, sino all'assistenza nelle fasi terminali della malattia.

Il committente del presente PDTA, ovvero colui che commissiona la stesura del presente PDTA e ne autorizza l'approvazione e l'implementazione all'interno della struttura sanitaria, è il Dott. Giuseppe Giammanco in qualità di Direttore Sanitario.

Il promotore del presente PDTA che viene nominato dal committente al fine di implementare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale nella struttura ospedaliera è il Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro, dott. Maurizio Russello, dirigente medico della UOC Epatologia.

Per la stesura del PDTA si è costituito un gruppo di lavoro, che ha sottoposto il documento elaborato a tutti i componenti del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per eventuali modifiche e per l'approvazione finale.

Per quanto concerne il controllo documentale del presente PDTA, si fa riferimento alla procedura aziendale di Gestione di documenti, dati e registrazioni disponibile in allegato al PDTA (*vedi Allegato 1*).

La revisione del presente documento viene fatta annualmente, salvo la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche, innovazioni terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal Responsabile di ogni Unità Operativa coinvolta nel gruppo di lavoro o dal Coordinatore del gruppo di lavoro.

Alla scadenza del primo anno dalla data di emissione, la revisione del documento viene effettuata dal Coordinatore insieme al gruppo di lavoro.



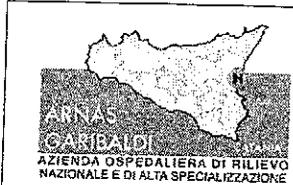
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

Sommario

1. EPIDEMIOLOGIA NAZIONALE DELL'EPATOCARCINOMA E CONTESTO REGIONALE	6
1.1. FATTORI DI RISCHIO (FR) dell'EPATOCARCINOMA	7
2. RAZIONALE SCIENTIFICO	9
2.1. SCREENING E SORVEGLIANZA	9
2.2. DIAGNOSI	11
2.3. STADIAZIONE, DEFINIZIONE PROGNOSTICA E STRATEGIA DI TRATTAMENTO	13
3. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	17
4. OBIETTIVI DEL PDTA	17
5. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO	18
6. LETTERATURA DI RIFERIMENTO - BIBLIOGRAFIA	22
6.1 Normativa	22
6.2 Linee guida	22
6.3 Letteratura essenziale	22
7. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	23
8. CRITERI DI ENTRATA ED USCITA DAL PDTA	23
9. DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI	24
10. DESCRIZIONE DEI PROCESSI E FLUSSO DELLA ATTIVITÀ	26
10.1 Sorveglianza del paziente a rischio di epatocarcinoma	27
10.2 Diagnosi e Stadiazione	28
Approfondimenti per la fase di diagnosi e stadiazione	30
10.2.1 Accertamenti ematochimici per diagnosi e stadiazione	30
10.2.2 Algoritmo BCLC	32
10.3 Il GOM Per La Valutazione Multidisciplinare Dell'Epatocarcinoma	33
10.4 Terapia	38
Approfondimenti per la fase di terapia	41
10.4.1 Coinvolgimento associazioni pazienti	41
10.4.2 Accertamenti ematochimici pre-terapia	41
10.4.3 Consulenze pre-terapeutiche	42
10.4.4 Approfondimenti descrittivi trattamenti terapeutici	44
10.5 Follow-up	45
11. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)	47
12. DEFINIZIONE E MAPPATURA RISCHI/OPPORTUNITÀ	47



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

13. SISTEMA DI VALUTAZIONE (MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO).....48

 13.1 Indicatori di performance48

 13.2 Audit clinico49

 13.3 Non conformità ed azioni correttive49

14. PIANO DELLA DIFFUSIONE E DELLA FORMAZIONE49



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

1. EPIDEMIOLOGIA NAZIONALE DELL'EPATOCARCINOMA E CONTESTO REGIONALE

L'epatocarcinoma (HCC) è il tumore primitivo più frequente del fegato (90%), ed è tra le neoplasie maligne più diffuse al mondo (al quinto posto nell'uomo e al nono nella donna), con una mortalità globale del 10.5% nel sesso maschile (seconda solamente al tumore polmonare) e del 5.7% nel sesso femminile (al sesto posto dopo mammella, polmone, colon-retto, cervice uterina, stomaco).

Per il 2022, il rapporto AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) sui numeri del cancro in Italia, ha stimato la diagnosi di circa 12.100 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) sul territorio nazionale. Di questi nuovi casi di HCC, 8.100 sarebbero a carico degli uomini (meno del 5% di tutti i tumori maschili) e 4.000 a carico delle donne. Esiste un gradiente geografico Nord-Sud dei tumori del fegato, che registrano una maggior incidenza nelle donne del Sud/Isole (12,4/100.000 abitanti) rispetto al Centro (7,4/100.000 abitanti) o al Nord Italia (10,3/100.000 abitanti), mentre negli uomini la maggior incidenza è riscontrata nelle regioni del Nord Italia (32,1/100.000 abitanti).

Nel periodo 2008-2016 in Italia si è registrato un calo nell'incidenza dei tumori del fegato in tutte le fasce d'età e in entrambi i sessi, ad eccezione della fascia d'età 0-49 anni nelle donne, in cui non esiste una variazione evidente nel suddetto periodo.

Sulla base dei dati ISTAT del 2017 l'epatocarcinoma risulta essere la quinta causa di morte per tumore nella popolazione italiana. In particolare, rispetto al 2015 quando il tasso di mortalità dell'HCC standardizzato/100.000 abitanti è stato pari a 14,43 per gli uomini e a 5,08 per le donne, per il 2020 è prevista una crescita al 16,3% per gli uomini e all'8,3% nelle donne.

Sulla base di modelli statistici, in molti Paesi Europei, e in particolare in Italia, si prevede entro il 2030 un progressivo incremento della incidenza di epatocarcinoma, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della diffusione epidemica di obesità e diabete mellito di tipo 2 (DMT2), che diventeranno presto i principali fattori di rischio, grazie alla ridotta incidenza dei fattori virali (HBV e HCV).

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di epatocarcinoma è ancora oggi tra le più basse in campo oncologico, in entrambi i sessi (intorno al 20%). Risulta rilevante anche il dato relativo alla sopravvivenza condizionata, cioè la probabilità di essere vivo a 5 anni, qualora si sia superato il primo anno dalla diagnosi. Sebbene la sopravvivenza condizionata sia valutata a partire dai soggetti a miglior prognosi, essa risulta essere un ottimo dato per comprendere a pieno le prospettive di cura e guarigione dei pazienti oncologici.

L'epatocarcinoma è uno dei tumori con più bassa sopravvivenza condizionata, a causa della elevata probabilità di recidiva del tumore anche dopo un trattamento radicale "curativo".

Il rapporto del 2020 dell'Atlante Sanitario della Regione Sicilia riguardo la patologia oncologica dimostra che il tumore epatico rappresenta una delle cinque sedi tumorali con maggior incidenza negli uomini, per tutte le fasce d'età (3.8% di tutte le cause oncologiche); anche nelle donne sopra 65 anni di età l'HCC è tra le prime 10 cause di tumore.

L'HCC ha una mortalità proporzionale per tumore nel sesso maschile del 7.8% (al quarto posto), con un numero medio annuale di decessi (stimato nel periodo 2008-2016) di 579 (8.1%). Anche nella donna la mortalità media annuale è al quarto posto, con 437 casi (8.2%), attestandosi tra i cosiddetti *big killers*.

Si calcola che la mortalità complessiva annuale per HCC in Sicilia sia intorno a 1000 casi/anno, con una netta prevalenza in entrambi i sessi nelle fasce d'età più avanzate.

Lo stesso rapporto regionale del 2020 riporta l'analisi dei trend d'incidenza delle neoplasie nel periodo 2010-2018 in Sicilia, mostrando, per il totale dei tumori, una riduzione significativa (-0.6%/anno) dei tassi standardizzati tra gli uomini e un andamento in crescita stabile tra le donne (+0.3%/anno). In merito all'epatocarcinoma, il tasso di incidenza standardizzato su 100.000 abitanti è del 20,1% per gli uomini siciliani e del 10,2% per le donne siciliane,



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

con una tendenza alla riduzione dei tassi di incidenza e di mortalità negli ultimi anni; tuttavia, considerata la crescente diffusione di obesità e DMT2, è prevedibile che anche in Sicilia, come nel resto d'Italia, nei prossimi anni questo trend potrebbe invertirsi.

La sopravvivenza al tumore del fegato in Sicilia è coerente con il valore medio italiano riportato dal rapporto AIRTUM.

1.1. FATTORI DI RISCHIO (FR) dell'EPATOCARCINOMA

- *Cirrosi epatica*

L'epatocarcinoma insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica (CE) in oltre il 90% dei casi, pertanto la CE rappresenta il principale fattore di rischio oncologico. Si stima che un terzo dei pazienti cirrotici sviluppa il cancro del fegato nel corso della loro vita. Il rischio è maggiore nei pazienti di sesso maschile, di età più avanzata e con familiarità per HCC. La cirrosi è FR indipendentemente dalla sua eziologia, anche se il rischio è maggiore nei pazienti con cirrosi ad eziologia virale (HBV e HCV), minore in quelli ad eziologia metabolica. L'HCC deve essere considerato un rischio anche in pazienti con cirrosi ad eziologia meno frequente (autoimmune, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, Morbo di Wilson, Emocromatosi).

La coesistenza nello stesso paziente di due condizioni morbose (la malattia cronica avanzata di fegato e l'epatocarcinoma) rappresenta una peculiarità unica in campo oncologico.

Questa caratteristica giustifica la necessità di una stadiazione della malattia epatica da parte dell'Epatologo, in quanto il trattamento del tumore spesso è condizionato negativamente dallo stato avanzato della cirrosi.

- *Virus dell'epatite B (HBV)*

HBV è il principale FR, essendo responsabile di circa un terzo dei casi di HCC in tutto il mondo. Esso è il principale fattore di rischio di cancro del fegato in Cina e in alcuni Paesi dell'East Asia, nel Sud-Ovest dell'Africa, in Oceania e in alcune regioni del Sud-America. In Europa rappresenta la terza causa di tumore (dopo HCV e alcol).¹ L'analisi retrospettiva del database ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer), che comprende pazienti provenienti da 24 Centri distribuiti in tutte le regioni italiane, suggerisce che HBV è responsabile del 10% dei casi di HCC in Italia, con un trend stabile negli ultimi 15 anni, nonostante l'efficacia delle terapie antivirali disponibili. Un dato analogo si ricava da un altro studio multicentrico italiano di recente pubblicazione che dimostra che nel corso degli ultimi 15 anni la percentuale di HCC correlato ad infezione da virus B non si è modificata significativamente (12.2% nel 2000 vs 13% nel 2014).² Tra i pazienti con infezione da HBV il rischio maggiore è rappresentato dalla presenza di epatite cronica con fibrosi avanzata e cirrosi, il genotipo C, alta carica di HBV DNA, livelli sierici di HBsAg > 1000 UI/mL, la sieropositività dell'antigene "e". Nei Paesi dove HBV è endemico, è frequente lo sviluppo del cancro anche in assenza di cirrosi epatica. Nei pazienti con cirrosi da virus B in trattamento antivirale con nucleos(t)idi (Lamivudina, Entecavir, Tenofovir), anche se con soppressione stabile della viremia, il rischio di HCC è notevolmente ridotto rispetto ai pazienti non trattati (2.5%/anno vs 1.3%/anno nei pazienti non viremici), ma non del tutto azzerato, motivo per cui il trattamento dei pazienti con infezione cronica deve essere raccomandato, e la sorveglianza ecografica deve proseguire.

La prevenzione primaria dell'HCC può essere ottenuta tramite la vaccinazione universale contro l'epatite B, che dovrebbe essere obbligatoria in tutti i nuovi nati e nei gruppi a rischio.

- *Virus dell'epatite C (HCV)*

A livello globale HCV è la terza causa di HCC (20% di tutti i casi) e il FR più frequente in Europa Occidentale (ivi compresa l'Italia), Giappone, Nord-Africa, Medio-Oriente.^{3,4} I dati del database ITA.LI.CA mostrano che oltre il 50%



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

dei casi di HCC in Italia sono riconducibili ad HCV, ma il trend è in riduzione significativa dal 2000 ad oggi. Complessivamente l'eziologia virale è responsabile dei 2/3 dei casi di epatocarcinoma in Italia, ed è riconosciuta la più frequente causa di HCC anche in Sicilia. Il rischio annuale di insorgenza di HCC nei pazienti con infezione da HCV è del 3-8% ed aumenta progressivamente con l'aggravarsi della malattia epatica. Con l'avvento delle terapie antivirali innovative, in grado di eradicare l'infezione definitivamente, la diffusione di HCV è in rapida riduzione e l'OMS ha posto l'obiettivo dell'eliminazione di HCV nella popolazione entro il 2030. Di conseguenza è prevedibile che nei prossimi anni si ridurranno progressivamente i casi di HCC correlati ad HCV. Tuttavia, nei pazienti con fibrosi avanzata e/o cirrosi, anche se non più viremici, il rischio di HCC persiste (pur se notevolmente ridotto, 1.8%/anno), pertanto anche per questi pazienti le linee guida raccomandano lo screening e sorveglianza per HCC.

- Alcol

Un consumo elevato di alcol è causa di cirrosi, con un rischio annuale di epatocarcinoma del 2.9%. Inoltre l'alcol può agire da co-fattore di accelerazione del rischio in pazienti con epatopatia ad eziologia virale e metabolica. In Europa Centro-Orientale, Nord-America ed alcuni Paesi del Sud-America l'alcol è il fattore di rischio dominante. In Italia l'eziologia alcolica è presente nel 15% dei casi di HCC, quasi sempre in pazienti con cirrosi epatica. L'aumentato consumo di alcol, in particolare in età giovanile e tra le donne, che si osserva anche nella nostra Regione potrà determinare nei prossimi anni un aumento di incidenza e mortalità correlata a questo FR. Gli organismi sanitari dovrebbero scoraggiare il consumo di bevande alcoliche, in particolare nei pazienti con epatopatia cronica.

- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) e Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

La malattia da accumulo di grasso nel fegato è diventata negli ultimi anni la principale causa di ipertransaminasemia e di riferimento all'Epatologo nei Paesi maggiormente industrializzati. La NAFLD è strettamente correlata ad obesità, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2. Le cattive abitudini alimentari e lo stile di vita sedentario sono alla base delle alterazioni metaboliche che determinano steatosi epatica e steatoepatite che, nel 20% dei pazienti, evolve in cirrosi ed epatocarcinoma. È stata recentemente proposta da un gruppo internazionale di esperti una nuova denominazione della NAFLD/NASH, i cui criteri diagnostici non prevedono l'esclusione dell'alcol e di altri fattori eziologici. La diagnosi di Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) e Metabolic-associated steatohepatitis (MASH) si basa infatti sulla presenza di steatosi epatica in associazione ad almeno una condizione tra obesità/sovrappeso, diabete mellito di tipo 2 e disordini metabolici. La nuova nomenclatura, pur essendo stata accolta positivamente da molte Società Scientifiche, in quanto sembrerebbe facilitare la ricerca di nuove cure e migliorare gli *outcomes* dei pazienti, non è stata ancora universalmente accettata e pertanto nel presente PDTA si farà ancora riferimento ai termini NAFLD e NASH.

Negli ultimi 10-15 anni si è osservato in Italia (come nel resto del mondo) un progressivo aumento di casi di HCC in pazienti con NAFLD/NASH e cirrosi NASH correlata. Si prevede che entro il 2030 si registrerà il raddoppiamento di questi casi e che la NAFLD/NASH diventerà la prima causa di HCC in Italia e in gran parte dei Paesi maggiormente sviluppati.

I pazienti con epatocarcinoma correlato ad alterazioni metaboliche presentano importanti peculiarità rispetto ai pazienti con HCC ad eziologia virale:

- Nel 30-40% dei casi non hanno un fegato cirrotico (espandendo notevolmente la popolazione a rischio)
- Età più avanzata
- Maggiore prevalenza di co-morbilità (DMT2, obesità, malattia cardiovascolare)

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

- Diagnosi più tardiva, al di fuori di programmi di screening/sorveglianza, quando il tumore si trova in fase più avanzata
- Minor probabilità di trapianto.

Nonostante ciò la sopravvivenza complessiva sembra essere sovrapponibile.

Il rischio annuale di HCC in pazienti con NAFLD è mediamente intorno l'1% (ma aumenta con la progressione della fibrosi epatica), rimanendo comunque inferiore al rischio correlato a fattori virali. Tuttavia, poiché la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale è di gran lunga maggiore rispetto alla diffusione dei virus B e C, la frazione di rischio attribuibile ai fattori metabolici (Population Attributable Fraction, PAF), cioè la proporzione di casi di tumori attribuibili all'esposizione ad un determinato fattore di rischio, è superiore. E' stato calcolato che se si riuscissero ad eliminare nella popolazione obesità e DMT2 si osserverebbe una riduzione del 40% dei casi di HCC, maggiore di quanto si otterrebbe dalla eliminazione di HBV e HCV.

Poiché la prevalenza di DMT2 e obesità è in allarmante incremento nella nostra Regione, la NAFLD/NASH diventerà presto il principale FR anche in Sicilia, e di conseguenza è urgente metter in atto strategie di contenimento di queste patologie nella popolazione generale e di promozione di corretti stili di vita.

- *Fattori ambientali e genetici*

Fattori ambientali sono responsabili di HCC, in particolare in alcune aree geografiche, verosimilmente in associazione ad altri FR più comuni. L'esposizione con la dieta alla Aflatossina B1 (una micotossina che contamina i cereali e altri alimenti), determina mutazioni nel gene TP53, che codifica una proteina nota per il suo ruolo di controllo sul cancro. E' stato dimostrato che la sua mutazione, in pazienti con infezione cronica da HBV, aumenta il rischio di HCC in Asia e in Africa Sub Sahariana.

Altre sostanze chimiche ambientali e composti radioattivi hanno una riconosciuta azione cancerogena, compresi molti agenti contenuti nel tabacco. Il rischio di HCC è più elevato nei fumatori abituali (HR 1.86, IC 95%), e il fumo raddoppia il rischio in particolare nei pazienti con NAFLD.

Infine è noto che il rischio di cancro del fegato aumenta in malattie genetiche come il deficit di A1AT e l'emocromatosi, o nelle rare malattie da accumulo epatico di glicogeno. Inoltre, determinati polimorfismi genetici (PNPLA3, TM6SF2) sono considerati FR di HCC in pazienti con NAFLD/NASH, indipendentemente da altri fattori.

Numerosi studi epidemiologici di recente pubblicazione hanno dimostrato che il caffè riduce il rischio di HCC e quindi il suo consumo dovrebbe essere incoraggiato in pazienti con malattia cronica di fegato.

Anche il trattamento cronico con farmaci quali aspirina, metformina, statine lipofile, al pari della dieta mediterranea e di una regolare attività fisica devono essere considerati fattori protettivi di cancro del fegato.

2. RAZIONALE SCIENTIFICO

2.1. SCREENING E SORVEGLIANZA

La prognosi dell'epatocarcinoma è strettamente correlata allo stadio del tumore al momento della diagnosi, pertanto solo l'attuazione di programmi di screening e sorveglianza nella popolazione a rischio può consentire una diagnosi precoce, in grado di aumentare la possibilità di cure e la sopravvivenza.

L'epatocarcinoma è un tumore che possiede tutti i requisiti richiesti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità per considerare vantaggioso un programma di screening e sorveglianza.

Infatti: a) l'incidenza e la prevalenza dell'HCC sono in aumento in quasi tutte le regioni del mondo; b) la popolazione a maggior rischio è riconosciuta; c) nella popolazione a rischio l'incidenza annuale di HCC è > 1.5%, soglia al di sopra della quale la sorveglianza è considerata costo/efficacia; d) esistono trattamenti in grado di aumentare

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

sensibilmente la sopravvivenza dei pazienti con diagnosi in fase precoce; e) sono disponibili tests dotati di buona sensibilità e specificità, elevata accuratezza diagnostica, non invasivi, poco costosi, quali l'ultrasonografia epatica (US) e il dosaggio sierico di alfa-fetoproteina (AFP), facilmente accettabili dalla popolazione target e dai medici; f) sono state definite procedure di richiamo dei casi identificati allo screening, mettendo in atto algoritmi diagnostici (CT ed RM con contrasto, biopsia), che hanno dimostrato elevata efficacia ed accuratezza.

Esistono dati in letteratura che dimostrano come la sorveglianza della popolazione a rischio sia in grado di aumentare la sopravvivenza globale e HCC-relata.⁵

Le linee guida della European Association for the Study of the Liver (EASL) e della American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) sono concordi nell'identificazione della popolazione *target* da includere nei programmi di screening e sorveglianza:

- Tutti i soggetti con cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, che siano in condizione di essere sottoposti a trattamenti (classe A e B di Child-Pugh), e i pazienti in classe C di Child-Pugh che siano eleggibili al trapianto di fegato;
- I soggetti con infezione cronica da HBV a rischio intermedio/elevato di HCC
- I soggetti non cirrotici con elevato grado di fibrosi ($\geq F3$).

Nei pazienti con NAFLD/NASH, a rischio di HCC anche in assenza di fibrosi avanzata/cirrosi, non sono ancora state suggerite chiare linee di indirizzo, pertanto la strategia di sorveglianza deve essere decisa da ciascun centro di riferimento sulla base delle proprie caratteristiche e capacità. E' ragionevole ipotizzare di stratificare il rischio di fibrosi tramite metodi non invasivi (score prognostici, liver stiffness measurement tramite Fibroscan®, etc), e di sorvegliare i pazienti a maggior rischio di HCC.

La strategia di sorveglianza raccomandata dall'EASL prevede l'utilizzo dell'ultrasonografia (US) ogni 6 mesi; le linee guida della AASLD suggeriscono l'US con o senza il dosaggio di alfa-fetoproteina (AFP), ogni 6 mesi. La sorveglianza ogni 3 mesi non ha dimostrato vantaggi superiori, mentre una strategia annuale rischia di ritardare la diagnosi e ridurre la sopravvivenza.

L'US possiede una buona sensibilità (84%) ed offre diversi vantaggi: non invasività e ottima accettabilità da parte del paziente, larga diffusione, costi sostenibili, possibilità di diagnosi di altre complicanze della cirrosi (ascite, ipertensione portale, trombosi portale). Tuttavia essa presenta alcuni limiti operatore-dipendenti e correlati alle caratteristiche del paziente (limitata esplorabilità del fegato per obesità, meteorismo intestinale, scarsa collaborazione). Tutte le linee guida raccomandano che la sorveglianza ecografica venga effettuata da personale con esperienza specifica esperto in patologia epatica con apparecchiature di alto livello tecnologico. In pazienti con difficile esplorazione ecografica (score di visualizzazione B, limitazioni moderate, e C, limitazioni severe, secondo i criteri Ultrasound Li—RADS, versione 2018) è consigliabile una sorveglianza con tecnica di II livello.

La sorveglianza con US è stata recentemente confrontata con altre tecniche d'immagine (TC, RM), ma i limiti rappresentati dai costi e dalla disponibilità di apparecchiature non superano i potenziali vantaggi di una diagnosi più precoce.

L'AFP è il biomarcatore sierologico più studiato e ancora oggi più utilizzato. Pur essendo dotato di una bassa sensibilità, quando associato all'US è in grado di aumentare la capacità diagnostica. Inoltre può risultare utile seguirne l'andamento nel tempo, considerando che spesso elevati valori di AFP sono indice di aggressività del tumore (invasione vascolare o diffusione extra-epatica), e di prognosi sfavorevole (in particolare dopo trattamento chirurgico). Pertanto, in presenza di alti livelli di AFP è necessario completare l'iter diagnostico con TC del torace, scintigrafia ossea o PET/TC.

Numerosi altri biomarcatori sono stati proposti nel tempo (des-gamma-carbossiprotrombina, gliptican, L3-AFP), ma nessuno ha mostrato vantaggi significativi.



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

Gli estensori di questo PDTA eseguono una politica di sorveglianza di tutti i pazienti con cirrosi epatica, basata sull'utilizzo dell'ultrasonografia e del dosaggio dell'AFP ogni 6 mesi. Vengono esclusi da questa raccomandazione esclusivamente i pazienti affetti da cirrosi epatica in stadio avanzato di malattia (classe C di Child-Pugh), senza una prospettiva di trapianto epatico. L'AFP è un marcatore utile anche per la valutazione ai trattamenti (chirurgici, loco-regionali, sistemici) e nel corso del follow-up successivo ai trattamenti.

L'esame ultrasonografico viene eseguito da personale esperto in patologia epatica e dotato di apparecchiature di adeguato standard tecnologico. Nei casi in cui l'US presenti limiti di esplorazione del fegato, correlati alle condizioni fisiche e anatomiche del Paziente, si utilizza una tecnica d'immagine di II livello (TC o RM).

2.2. DIAGNOSI

Le linee guida EASL e AASLD prevedono che una lesione focale epatica riscontrata in corso di esame ecografico debba essere sempre tipizzata, quando supera 9 mm, sulla base dell'evidenza che la maggior parte dei noduli di queste dimensioni hanno un carattere di benignità.

In pazienti non cirrotici la diagnosi di noduli con diametro ≥ 1 cm prevede la tipizzazione istologica e immunoistologica, tramite biopsia eco/TC-guidata, che deve essere ripetuta nei casi non conclusivi.

Nei pazienti cirrotici è possibile effettuare una diagnosi di epatocarcinoma anche senza l'esame istologico, grazie alle caratteristiche di vascolarizzazione del fegato (prevalentemente vascolarizzato dal sistema portale) e del tumore (con vascolarizzazione arteriosa).

L'iter diagnostico iniziale è differenziato in base alle dimensioni del nodulo:

- nodulo con diametro < 1 cm: ripetizione US a 3-4 mesi; se dimensioni stabili, ripetere US ogni 3-4 mesi sino a 12 mesi, successivamente US ogni 6 mesi; se aumento dimensioni, passare a tecnica di II livello;
- nodulo con diametro ≥ 1 cm: tecnica di II livello con mdc (TC quadrifasica o RM dinamica) per valutazione del pattern vascolare tipico. (l'ecografia con contrasto, CEUS, pur avendo simile potere diagnostico rispetto le precedenti, non è in grado di valutare l'intero fegato, quindi non è tecnica di prima scelta)
 - nodulo dotato di ipervascolarizzazione in fase arteriosa (wash in) e ipodensità (wash out) in fase portale e/o tardiva in una tecnica (TC o RM): diagnosi HCC
 - nodulo con comportamento dubbio in TC: effettuare RM
 - nodulo con comportamento dubbio in RM: effettuare TC
 - nodulo con comportamento dubbio dopo 2 tecniche di II livello: effettuare biopsia con guida ecografica

Sela biopsia non è diagnostica si procede con la ripetizione della procedura. Se la biopsia non è effettuabile per difficoltà tecniche o anatomiche, si prosegue la sorveglianza ecografica trimestrale e se il nodulo cresce si ripeterà una o entrambe le tecniche d'immagine di II livello (TC e RM).

Nel 2011 l'American College of Radiology ha pubblicato le linee guida per la interpretazione e refertazione dei noduli epatici riscontrati con TC o RM nei pazienti con cirrosi epatica (sistema LI-RADS: Liver Imaging Reporting And Data System). Questa classificazione ha permesso di standardizzare i criteri diagnostici dell'HCC e, nella sua versione aggiornata nel 2018, è ormai largamente utilizzata dai più importanti Centri di diagnosi e cura dell'epatocarcinoma.

La versione LI-RADS 2018, utilizzata anche da questo Centro, classifica come LI-RADS 1 (LR-1) i noduli sicuramente benigni (probabilità di HCC 0%, malignità complessiva 0%) che devono proseguire la sorveglianza ecografica semestrale; LI-RADS 2 (LR-2) i noduli probabilmente benigni (probabilità di HCC 13%, malignità complessiva 14%) per i quali è consigliato continuare la sorveglianza semestrale ed eventualmente ripetere CT/RM entro 6 mesi; LI-RADS 3 (LR-3) noduli con bassa probabilità di essere HCC (38%, malignità complessiva 40%), per i quali è consigliato

ripetere la stessa tecnica d'immagine o una alternativa entro 3-6 mesi; LI-RADS 4 (LR-4) noduli con elevata probabilità di essere HCC (74%, malignità complessiva 80%), per i quali è necessario eseguire la biopsia (ove possibile) o ripetere l'imaging entro 3 mesi; LI-RADS 5 (LR-5), noduli certi per HCC (probabilità 94%, malignità complessiva 97%), per i quali non è necessario procedere ad ulteriori indagini; LI-RADS M (LR-M) noduli con alta probabilità di malignità ma con caratteristiche non tipiche per HCC, per la cui definizione è necessaria una valutazione multidisciplinare che includa anche la biopsia; infine LI-RADS con Tumor in Vein (LI-TIV), noduli con sicura malignità e invasione macrovascolare, anche per questi è richiesta una valutazione multidisciplinare e spesso l'esecuzione di biopsia epatica. (vedi Figura 1)

L'istologia è il gold standard per la diagnosi di HCC ed è indispensabile nei pazienti non cirrotici, necessaria nei pazienti cirrotici con due tecniche d'immagine dubbie o non tipiche, secondo i suddetti criteri LI-RADS (HCC ipovascolari, forme miste HCC/colangiocarcinoma, secondarismi).

La diagnosi istologica, che richiede esperienza specifica del patologo, permette la valutazione della microinvasione vascolare e la caratterizzazione molecolare del tumore (anche se entrambe in atto non modificano l'atteggiamento terapeutico).

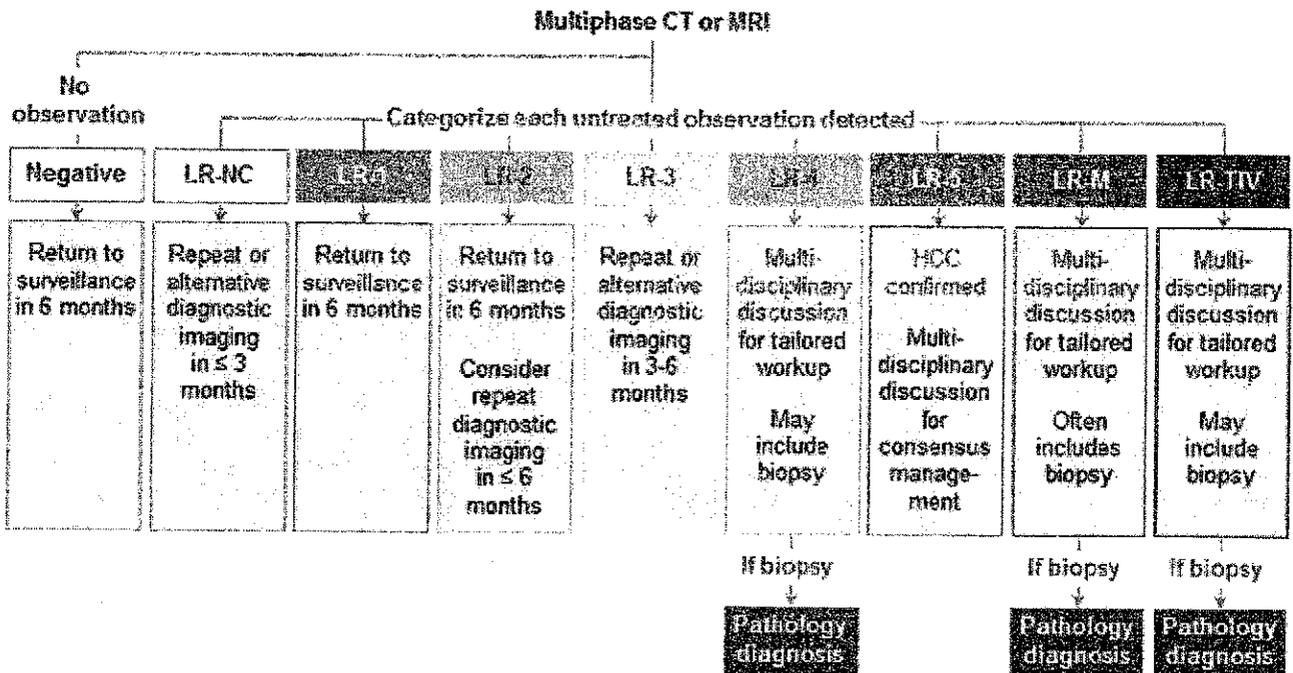


Fig. 1: Algoritmo diagnostico dopo riscontro in corso di sorveglianza di un nodulo su fegato cirrotico, secondo i Criteri LI-RADS – (V.Chernyak et al, Radiology 2018;289:816-830)

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

2.3. STADIAZIONE, DEFINIZIONE PROGNOSTICA E STRATEGIA DI TRATTAMENTO

La stadiazione e strategia di trattamento proposta nel 2018 dal Barcelona Clinic LiverCancer (BCLC), aggiornata nel 2022, ha dimostrato efficacia superiore ad altre classificazioni proposte, ed è attualmente la più seguita nel mondo occidentale.

Nel Febbraio 2023 è stata pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità la Linea Guida Intersocietaria AISF-AIOM per la Gestione multidisciplinare del paziente con Epatocarcinoma. Gli Esperti nazionali chiamati a redigerle introducono alcune raccomandazioni in riferimento alle strategie di trattamento, basate su evidenze scientifiche recentemente emerse. Le scelte terapeutiche di questo PDTA si ispirano alle strategie di classificazione e trattamento della BCLC (nella versione aggiornata del 2022) e prendono in carico le raccomandazioni della linea guida AISF-AIOM del 2023.

La classificazione BCLC identifica 5 stadi dell'HCC: molto precoce (stadio 0), precoce (stadio A), intermedio (stadio B), avanzato (stadio C), terminale (stadio D), assegnando ad ognuno la probabilità prognostica, la scelta terapeutica e la sopravvivenza attesa.

La stadiazione si basa su tre aspetti:

1. dimensioni e caratteristiche del tumore
2. funzione epatica
3. condizioni fisiche del paziente (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, ECOG-PS)

Per una migliore definizione e stratificazione del rischio individuale, le citate linee guida consigliano, prima di ogni decisione terapeutica, una corretta valutazione del grado di funzione epatica. La classificazione secondo Child-Pugh mantiene un ruolo importante, ma deve essere integrata con altri strumenti prognostici, quali il MELD, lo score ALBI e i valori di AFP.

La BCLC, così come la recente linea guida AISF-AIOM, sottolineano con chiarezza che la decisione terapeutica finale deve essere presa dal team multidisciplinare, adattando le raccomandazioni delle linee guida alle caratteristiche del singolo paziente e alle risorse disponibili, e condividendo i percorsi diagnostici e terapeutici.

Di seguito sono riportate le indicazioni delle decisioni terapeutiche seguite dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare dell'Epatocarcinoma dell'ARNAS Garibaldi e suggerite dalla classificazione BCLC e dalle raccomandazioni della linea guida AISF-AIOM del 2023.

- STADIO MOLTO PRECOCE (VERY EARLY STAGE, BCLC 0)

In questo stadio rientra il paziente con:

1. HCC singolo con diametro ≤ 2 cm, in assenza di invasione vascolare e localizzazione extra-epatica
2. Funzione epatica preservata (in base a Child-Pugh, MELD, ALBI)
3. PS0

Questi pazienti hanno una probabilità di sopravvivenza > 5 anni, se sottoposti a trattamenti "curativi".

Prima scelta di trattamento:

- paziente candidato a trapianto epatico (LT) → resezione chirurgica (inserimento in lista se l'esame istologico del pezzo operatorio dimostra invasione microvascolare e quindi alto rischio di ricorrenza del tumore)
- paziente candidato a OLT, ma con controindicazione chirurgica (ipertensione portale, iperbilirubinemia, HCC posto in segmento centro-epatico, altro) → ablazione (con radiofrequenza o con micro-onde)
- paziente NON candidato a OLT → ablazione (con radiofrequenza o con micro-onde)

 <p>AORN GARIBOLDI AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE</p>	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07-2022	Rev. 17 Del 16-05-2023
---	--	---------------------------------	----------------------------------

Il trapianto di fegato resta la migliore opzione terapeutica per tutti i pazienti con HCC, costituendo il trattamento ideale per il tumore e per la cirrosi sottostante. Tuttavia, la disponibilità limitata di organi impone una strategia di utilizzo del trapianto sulla base del massimo "beneficio" che il paziente può trarre, piuttosto che sulla base della "utilità".

La linea guida AIF-AIOM 2023 concorda nel preferire l'ablazione alla resezione chirurgica nei pazienti in stadio molto precoce (nodulo singolo ≤ 2 cm), in quanto, a parità di esiti, l'ablazione comporta minori rischi di complicanze e costi inferiori.

Il trattamento di ablazione prevede che il nodulo abbia visibilità ecografica, sia in posizione raggiungibile con approccio eco-guidato e non si trovi a stretto contatto con organi o strutture vascolari e biliari. In assenza di queste condizioni l'alternativa chirurgica resta la migliore scelta terapeutica.

Seconda scelta di trattamento per fallimento o impossibilità della prima scelta (per età, co-morbilità, scelta del paziente, disponibilità):

- Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)
- Radioembolizzazione transarteriosa (TARE) per HCC ≤ 8 cm.

- STADIO PRECOCE (EARLY STAGE, BCLC A)

In questo stadio rientra il paziente con:

1. HCC singolo (indipendentemente dalle dimensioni), oppure ≤ 3 noduli, con diametro ≤ 3 cm, in assenza di invasione vascolare e localizzazione extra-epatica
2. Funzione epatica preservata (in base a Child-Pugh, MELD, ALBI)
3. PS0

Anche questi pazienti hanno una probabilità di sopravvivenza > 5 anni, se sottoposti a trattamenti "curativi".

Prima scelta di trattamento:

- Nodulo singolo in assenza di ipertensione portale clinicamente significativa → resezione chirurgica¹
- Nodulo singolo con ipertensione portale (non indicato un preciso cut off) → considerare resezione chirurgica per via laparoscopica (compatibilmente alla sede del tumore e al grado di ipertensione portale)
- Nodulo singolo con ipertensione portale → considerare LT
- Nodulo singolo con ipertensione portale e controindicazione al trapianto → ablazione (con radiofrequenza o con micro-onde)
- Multifocale (entro i criteri di Milano: ≤ 3 noduli, ≤ 3 cm) → LT
- Multifocale (≤ 3 noduli), controindicazione al LT, riserva funzionale conservata → opzione chirurgica da preferire ad ablazione e TACE in quanto in grado di garantire maggiore radicalità e sopravvivenza superiore; l'ablazione può essere considerata nei pazienti non candidabili a trattamento chirurgico (la scelta deve essere discussa in ambito multidisciplinare)

Seconda scelta di trattamento per fallimento o impossibilità della prima scelta (per età, co-morbilità, scelta del paziente, disponibilità):

¹ Per la scelta di trattamento si considerano il carico e la localizzazione del tumore, nonché la potenziale candidatura a LT se il profilo patologico di un HCC resecato indica un alto rischio di recidiva.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

- Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)

- STADIO INTERMEDIO (BCLC B)

In questo stadio rientra il paziente con:

1. HCC multifocale al di fuori dei criteri di BCLC-A, in assenza di invasione vascolare e localizzazione extra-epatica
2. Funzione epatica preservata (in base a Child-Pugh, MELD, ALBI)
3. PS 0

Questi pazienti hanno una probabilità di sopravvivenza >2.5 anni, se non trapiantati.

Il recente aggiornamento della BCLC suddivide in 3 sottogruppi i pazienti in questo stadio:

- Noduli ben definiti, AFP < 1000 ng/dl, secondo criteri allargati di trapiantabilità del Centro Trapianti di riferimento (dimensioni in cm del nodulo maggiore + numero di noduli = ≤ 7) → considerare LT (eventualmente dopo downstaging con TACE, secondo giudizio clinico del GOM. Le recenti linee guida AIFS-AIOM confermano questo orientamento, in quanto il LT è in grado di assicurare in pazienti con queste caratteristiche una sopravvivenza globale e una sopravvivenza libera da malattia superiore alle altre opzioni (pur con un grado basso di evidenza delle prove), nonché un rapporto costo/efficacia a favore del trapianto, in pazienti con età <60 anni e in classe B e C di Child-Pugh
- Noduli ben definiti, con possibilità di accesso vascolare, non candidati a LT secondo i criteri allargati → TACE (il GOM HCC può considerare terapia sistemica se TACE non fattibile)
- Noduli multipli, con aspetto infiltrativo, estesi ad entrambi i lobi del fegato → considerare terapia sistemica, secondo giudizio clinico del GOM

- STADIO AVANZATO (BCLC C)

In questo stadio rientra il paziente con:

1. HCC con invasione vascolare e/o localizzazione extra-epatica
2. Funzione epatica preservata (in base a Child-Pugh, MELD, ALBI)
3. PS 1-2

Questi pazienti hanno una probabilità di sopravvivenza ≥ 2 anni.

Prima scelta di trattamento:

- Terapia sistemica

Prima linea → Atezolizumab-Bevacizumab (autorizzazione AIFA)

(Durvalumab-Tremelimumab non ancora autorizzati in Italia)

se controindicato (per funzione epatica, elevato rischio di sanguinamento, disordini vascolari, malattie autoimmuni di grado severo, pregresso trapianto d'organo, ipertensione arteriosa)

→ Lenvatinib o Sorafenib

Seconda linea Post-Sorafenib → Regorafenib (se tolleranti a Sorafenib)

→ Cabozantinib

Seconda linea Post- Atezolizumab-Bevacizumab → inserimento in trial clinico

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

Terza linea → Cabozantinib

Le linee guida AIF-AIOM 2023 hanno considerato un sottogruppo di pazienti cirrotici con HCC e invasione macrovascolare di un ramo portale o di una vena sovra-epatica, purchè a sede intraepatica, buona riserva funzionale epatica. In pazienti con queste caratteristiche la resezione epatica (se tecnicamente possibile) potrebbe offrire vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia sistemica con Sorafenib. Il livello di evidenza di questa raccomandazione è debole, anche perché sono ormai disponibili trattamenti sistemici con farmaci decisamente più efficaci rispetto al Sorafenib. Nel presente PDTA la decisione sul trattamento dei pazienti con le suddette caratteristiche verrà presa dal GOM valutando caso per caso rischi e benefici.

La scelta della terapia sistemica viene fatta in base alle caratteristiche del paziente, alle sue comorbidità, alla presenza di invasione vascolare/extraepatica, al profilo di sicurezza del farmaco tenendo presente che la combinazione di inibitore di immune-checkpoint (ICI), Atezolizumab, e inibitore di tirosin-chinasi (TKI), Bevacizumab, ha dimostrato efficacia superiore rispetto a Sorafenib nel trial registrativo IMbrave 150, ma non esiste uno studio di confronto con l'altro TKI, Lenvatinib, che a sua volta ha raggiunto la non-inferiorità a Sorafenib nello studio REFLECT.

Poiché i nuovi farmaci disponibili hanno dimostrato capacità di ridurre la massa tumorale, in corso di terapia sistemica deve essere valutata la possibilità di un downstaging che permetta il passaggio a terapie loco-regionali (TACE, ablazione, chirurgia) o che consenta di rientrare nei criteri di trapiantabilità.

Al contrario, la dimostrazione di progressione radiologica in corso di terapia sistemica di prima linea deve indurre il GOM al passaggio a terapie di seconda o terza linea, se disponibili e se le condizioni cliniche del paziente lo consentono.

Sono in corso diversi trial clinici di combinazione tra terapie loco-regionali (ablazione, TACE, TARE) e terapia sistemica, i cui risultati si attendono nei prossimi anni.

- STADIO TERMINALE (BCLC D)

In questo stadio rientra il paziente con:

1. HCC di qualsiasi dimensione, con/senza invasione vascolare e/o localizzazione extra-epatica
2. Funzione epatica in stadio terminale (in base a Child-Pugh, MELD, ALBI)
3. PS 3-4

Questi pazienti hanno una probabilità di sopravvivenza di 3 mesi.

Prima scelta di trattamento:

- paziente candidabile a LT → considerare il LT
- paziente al di fuori dei criteri di trapiantabilità → cure sintomatiche/palliative (best supportive care, BSC)

L'epatocarcinoma è un tumore estremamente eterogeneo che insorge nella maggior parte dei casi in pazienti già affetti da cirrosi epatica. La gestione dell'HCC è pertanto estremamente complessa, non potendo prescindere dalla valutazione dello stadio della cirrosi e dalla presenza di co-morbidità. La strategia terapeutica proposta ad ogni singolo paziente non può prescindere da un approccio multidisciplinare come raccomandato da tutte le linee guida disponibili. La miglior garanzia di qualità ed efficienza del percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale per i pazienti affetti da tumore del fegato è proprio questa "gestione" multispecialistica integrata che permetta un

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

trattamento "ritagliato" sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni cliniche peculiari di ogni singolo paziente.

3. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente PDTA delinea il percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale del paziente con epatocarcinoma che affersce all'ARNAS "Garibaldi" di Catania, Centro Hub della Rete Oncologica Regionale dell'Epatocarcinoma.

I destinatari del presente documento sono i pazienti e i loro caregivers, i Dirigenti Medici dell'ARNAS "Garibaldi", i Dirigenti Medici dei Centri Spoke della Rete Regionale, gli Specialisti del territorio e i MMG dei pazienti con cirrosi e/o HCC. L'ambito di caratterizzazione del suddetto PDTA è quello degli Operative Pathways.

I risultati attesi sono:

- Strutturazione di un efficace percorso di diagnosi, cura e assistenza dei pazienti con epatocarcinoma all'interno della struttura ospedaliera
- Potenziamento della multidisciplinarietà attraverso l'integrazione delle diverse competenze specialistiche necessarie alla gestione del paziente con epatocarcinoma e attraverso il dialogo tra specialisti ospedalieri, specialisti territoriali e medici di medicina generale
- Migliore assistenza sanitaria in tutte le fasi della malattia per il paziente e per la famiglia
- Riduzione della degenza media dei pazienti con epatocarcinoma e miglioramento degli indicatori di performance
- Ottimizzazione dei tempi di diagnosi e trattamento
- Riduzione della migrazione extraregionale dei pazienti con HCC e incentivo alla mobilità attiva

4. OBIETTIVI DEL PDTA

Di seguito sono riportati gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso la definizione e l'applicazione del presente PDTA. Il raggiungimento di questi obiettivi, che sono in linea con la mission della struttura ospedaliera, viene verificato mediante la valutazione delle performance della struttura nonché mediante il monitoraggio degli indicatori definiti per il presente PDTA e dettagliati nel paragrafo 13.1.

Obiettivo da raggiungere con il PDTA	
1	Fornire un percorso di riferimento strutturato per i pazienti con sospetto di/affetti da epatocarcinoma diagnosticati sul territorio
2	Semplificare le procedure per il riferimento del paziente
3	Ridurre i disagi per il paziente e per i caregivers e i ritardi nella diagnosi e nel trattamento legati al "passaggio" tra diversi specialisti
4	Favorire la comunicazione con i pazienti, i loro caregivers e i Medici del territorio
5	Fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate
6	Assicurare una continuità di cure all'interno del PDTA, dalla diagnosi alla terapia
7	Assicurare una continuità assistenziale nelle fasi successive al trattamento (follow-up) Assicurare adeguata assistenza anche nelle fasi avanzate dell'epatocarcinoma

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

5. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO

L'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione (ARNAS) "Garibaldi" è stata formalmente costituita con Legge Regionale n.5 del 14 aprile 2009 (art. 8) ed è stata attivata a decorrere dal 1° settembre 2009, giusta Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 337 del 31.08.2009.

L'Azienda è costituita da due Presidi Ospedalieri:

- Il P.O. "Garibaldi-Nesima" è sede del Dipartimento Oncologico di Terzo livello. Le prestazioni sanitarie oncologiche erogate dalle strutture afferenti al Dipartimento si caratterizzano per multidisciplinarietà, complessità e peculiarità oncologica, con collaborazioni nel campo della ricerca e della formazione. Inoltre, è sede del Dipartimento Materno-Infantile con la presenza del Pronto Soccorso Ostetrico e del Pronto Soccorso Pediatrico., e di tutte le altre discipline medico-chirurgiche, di media ed elevata specialità, che ne caratterizzano l'attività;
- Il P.O. "Garibaldi-Centro", invece, accoglie il Dipartimento di Emergenza ed Accettazione (D.E.A. di II Livello), che ne identifica la vocazione, con le relative strutture medico - chirurgiche ed i servizi di supporto, quali, tra le altre, le Unità Operative di Cardiologia, Medicina e Chirurgia di Accettazione ed Urgenza, Neurochirurgia, Rianimazione, Medicina Trasfusionale e Neurologia con Stroke.

Nel complesso, quindi, l'Azienda Garibaldi si qualifica in relazione alle attività istituzionali svolte in ambito oncologico, materno- infantile e nell'area dell'emergenza - urgenza, oltre che nel campo delle elevate specialità medico-chirurgiche che concorrono a qualificarla quale «A.R.N.A.S.» e ad assegnarle un ruolo centrale nell'ambito della programmazione sanitaria regionale.

L'ARNAS "Garibaldi" è chiamata a garantire ai cittadini i più elevati livelli di salute possibili nel territorio di riferimento:

- assicurando la centralità del paziente, prestando attenzione al servizio erogato come valore aggiunto
- della componente tecnico-professionale e parte integrante e sostanziale della prestazione stessa;
- garantendo ai pazienti ed ai loro familiari ascolto, informazione e conforto;
- valorizzando ed integrando le competenze, sviluppando conoscenze ed abilità tecnico-professionali, organizzative e direzionali;
- valorizzando la gestione per percorsi assistenziali e clinici.

Nella missione istituzionale dell'ARNAS, assume valenza centrale il ruolo attribuito dalla programmazione sanitaria regionale nel campo oncologico, nell'area materno-infantile e nell'area dell'emergenza-urgenza.

La struttura ospedaliera, inoltre, concorre alla formulazione delle diagnosi ed alla cura di una serie di patologie per le quali è individuata, giusta D.A. 1030 del 29.05.2019, quale Centro di Riferimento Regionale, e precisamente:

- Centro di Riferimento per le patologie infiammatorie e neoplastiche del colon retto, delle malattie epatobiliopancreatiche e delle malattie del peritoneo (Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico);
- Centro di Riferimento per la terapia delle disfunzioni del pavimento pelvico, delle patologie endometriose complesse e delle neoplasie ginecologiche (Ginecologia ed Ostetricia);
- Centro di Riferimento per la diagnosi e cura della tubercolosi e delle infezioni da HIV (Malattie Infettive)
- Centro di Riferimento per la Chirurgia Bariatrica e metabolica degli adolescenti e degli adulti (Chirurgia generale);
- Centro di Riferimento per la Chirurgia degli impianti cocleari (ORL);

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

- Centro di Riferimento per la diagnosi e per il trattamento chirurgico del tumore polmonare (Chirurgia Toracica);
- Centro di Riferimento per la Diagnosi e Trattamento Medico del Tumore del Colon Retto e Polmonare (Oncologia Medica).

L'ARNAS "Garibaldi" è anche sede di sviluppo e capofila del programma regionale per la sicurezza, appropriatezza e gestione complessiva della terapia antitumorale, approvato con Decreto 14 aprile 2014, ed è sede di Hospice Cure Palliative – secondo il Piano Sanitario Regionale 2011-2013 "Piano della Salute".

Gli impegni che l'Azienda assume in sede di programmazione si basano sulle macro aree che costituiscono i capisaldi della pianificazione strategica (come definito dal Piano Triennale della performance 2021 – 2023 e dal Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024):

a. Prestazioni specialistiche appropriate e di qualità.

L'ARNAS "Garibaldi" provvede al governo dell'offerta assistenziale per garantire risposte efficaci ai bisogni degli assistiti. A tal fine assicura, attraverso la definizione dei percorsi di cura e di presa in carico, la loro costante implementazione; il miglioramento dell'appropriatezza clinica ed erogativa; la promozione delle aree di eccellenza clinica rivolte anche all'utenza extra bacino.

b. Gestione efficiente delle risorse.

L'obiettivo in epigrafe è perseguito attraverso una attività di benchmarking con altre realtà regionali e con i migliori standard nazionali, sia per quanto concerne il governo clinico, sia per quanto riguarda il governo economico finanziario, con particolare riferimento, in quest'ultimo caso, all'implementazione ed alla razionalizzazione dei sistemi di acquisizione dei beni sanitari e non sanitari, dei farmaci e dei servizi.

c. Gestione e sviluppo delle risorse umane.

L'ARNAS "Garibaldi" ritiene strategica la gestione e lo sviluppo delle risorse umane al fine di accrescere il senso di appartenenza all'organizzazione e orientare il sistema al miglioramento dell'erogazione dell'attività assistenziale. Lo sviluppo e la crescita del personale viene perseguito attraverso la condivisione dei valori e delle strategie aziendali, la promozione di attività formative, la valorizzazione delle capacità tecniche e umane del personale, lo sviluppo di un sistema aziendale di valutazione delle performance e di riconoscimento del merito, che abbia influenza sul sistema degli incarichi dirigenziali e di funzione.

d. Sviluppo innovazione in ambito tecnologico e dei sistemi ICT (Information and Communications Technology).

L'ARNAS "Garibaldi" ritiene indispensabile investire in innovazione sia in ambito tecnologico che nei sistemi informatici gestionali, con particolare riferimento all'Information and Communications Technology la cui implementazione esplica i suoi effetti sia sulla qualità dell'assistenza che sulla rapidità ed efficienza del sistema di risposta.

e. Potenziamento organizzazione aziendale

L'ARNAS "Garibaldi" giudica strategico investire in innovazione in ambito organizzativo, attraverso la sperimentazione di nuovi modelli organizzativi dell'assistenza: separazione dei percorsi urgenza/emergenza - elezione, degenza week e long, implementazione del sistema di preospedalizzazione centralizzata e gestione

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PD/TA) per l'Epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	---	---------------------------------------	--

dei blocchi operatori in funzione delle liste di attesa, discharge room, moduli di ambulatorio infermieristico, percorsi di fast track in pronto soccorso, gestione ALPI, gestione liste di attesa per l'accesso alle prestazioni specialistiche, etc.

f. Integrazione Ospedale-territorio.

Per il conseguimento dei propri fini istituzionali, l'Azienda realizza il principio dell'inscindibilità delle funzioni di assistenza attraverso un rapporto di collaborazione con le aziende ospedaliere e con le AA.SS.PP. del bacino della Sicilia orientale.

A tal fine l'Azienda - fra l'altro - promuove la partecipazione della componente ospedaliera alle attività di assistenza sanitaria sul territorio, individuando sinergie tra i piani di sviluppo dell'Azienda e quelli degli altri "attori" del territorio (istituzioni sanitarie, volontariato, scuola, imprese) che a vario titolo promuovono la tutela della salute. Nel perseguire questo obiettivo di integrazione tra ospedale e territorio, l'ARNAS concorre alla programmazione del fabbisogno di salute provinciale e regionale prioritariamente con prestazioni di diagnosi e cura di secondo livello, intervenendo successivamente ed a completamento del percorso diagnostico assistenziale intrapreso a livello territoriale per le attività di base e di accesso al sistema sanitario regionale e nazionale.

Il modello di gestione operativa delle strutture dell'ARNAS Garibaldi è quello dipartimentale allo scopo di assicurare l'esercizio integrato delle attività assistenziali di ricerca nonché una gestione unitaria delle risorse economiche, umane e strumentali. A tal proposito l'Azienda si struttura in:

- Dipartimenti
- Strutture complesse
- Strutture semplici a valenza dipartimentale
- Strutture semplici articolazioni interne di strutture complesse

Per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con epatocarcinoma sono disponibili presso l'ARNAS Garibaldi:

- la UOSD di Epatologia nel Dipartimento delle medicine;
- la UOC di Oncologia Medica nel Dipartimento Oncologico;
- la UOC Radiologia diagnostica ed interventistica nel Dipartimento delle Immagini;
- la UOC di Chirurgia nel Dipartimento Oncologico;
- la UOC di Anatomia Patologica nel Dipartimento Oncologico.

L'analisi di contesto da cui emergono i punti approfonditi con la SWOT e le strategie individuate a valle della stessa sono frutto della programmazione aziendale definita nel Piano Triennale della Performance 2021-2023 e nel Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024, delle caratteristiche del problema clinico oggetto del presente PD/TA e delle azioni necessarie all'implementazione del presente PD/TA.

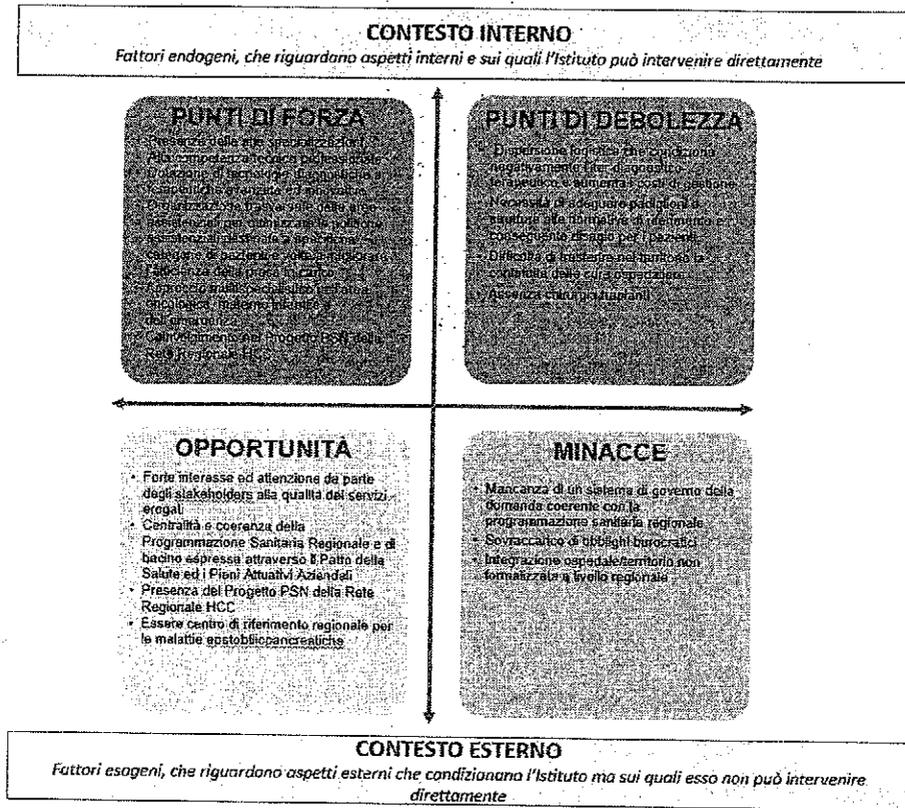


Fig. 2: Analisi SWOT

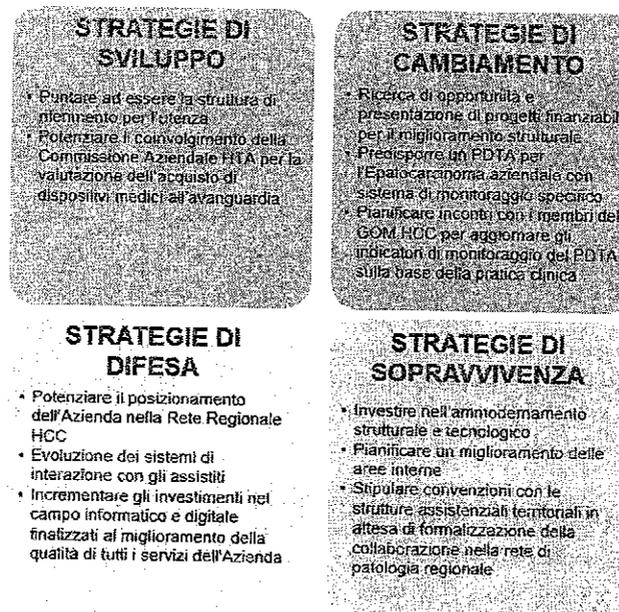


Fig. 3: Matrice delle strategie

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

6. LETTERATURA DI RIFERIMENTO - BIBLIOGRAFIA

6.1 Normativa

- Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n.70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";
- Decreto dell'Assessorato della Salute 11 gennaio 2019 n. 22, "Adeguamento della rete ospedaliera al DM 70/2015";
- Piano triennale della performance 2021-2023 – Anno 2021 – ARNAS "Garibaldi";
- Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024 – ARNAS "Garibaldi";
- Deliberazione n. 1375 della Direzione Sanitaria Aziendale – "Costituzione Gruppo Oncologico Multidisciplinare dei Tumori primitivi del fegato";
- "Disciplinare di Certificazione dei PDTA – Schema di certificazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali" – Bureau Veritas - Rev. 28/03/2022

6.2 Linee guida

- Linee Guida AIOM Epatocarcinoma - 2020
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69:182–236
- Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. Hepatology 2018, 68, 2, 723-750
- Linee Guida Multisocietarie Italiane (Raccomandazioni multisocietarie italiane per la gestione clinica del paziente con epatocarcinoma – 2016)
- Linee Guida Inter-societarie Epatocarcinoma AISF-AIOM 2023 (Raccomandazioni multisocietarie italiane per la gestione clinica del paziente con epatocarcinoma – 20 febbraio 2023, Sistema Nazionale Linee Guida Istituto Superiore di Sanità)
- BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. Reig M et al. J Hepatol 2022, 76, 681-693
- Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Tang A, et Al. Radiology 2018, 286, 29-48
- Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020

6.3 Letteratura essenziale

- [1] Yang JD et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019, 16(10), 589-604.
- [2] Decreasing role of HCV and HBV infection as aetiological factors of hepatocellular carcinoma in Italy. – Stroffolini T et al. – Infection 2019;

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

- [3] Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends. - Singal AG, J Hepatol 2020,72-250-261;
- [4] Yang JD et al. NatRevGastroenterolHepatol 2019,16(10),589-604
- [5] Van Meer S et al. JHepatol 2015,63,1156-1163; Costentin CE et al. Gastroenterology 2018,155,431-442
- [6] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Sung H, et al. - CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
- Finn RS, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM, 14 May 2020; 382-1894-1905;
- Kudo M, et al. Lenvatinib vs Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. 09 Feb 2018, 391:10126;1163-1173;
- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2020";
- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2021";
- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2022";
- Assessorato Regionale della Salute, Dipartimento per le Attività Sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico, "Atlante sanitario della Sicilia – Rapporto 2020"

7. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono inclusi nel percorso definito dal presente PDTA tutti i pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia con sospetto clinico o diagnosi certa di epatocarcinoma che giungano presso l'Azienda Ospedaliera "Garibaldi" da qualsiasi parte del mondo. L'inclusione va dal momento dell'ingresso nella struttura ospedaliera con lesione focale epatica sospetta fino alla fase di follow-up successiva al trattamento compresi eventuali percorsi ambulatoriali dicure palliative o di fine vita.

Il presente PDTA esclude dal percorso i pazienti senza una diagnosi confermata di epatocarcinoma ed i pazienti pediatrici.

8. CRITERI DI ENTRATA ED USCITA DAL PDTA

Criteria di entrata nel PDTA:

- pazienti (di qualsiasi sesso, età, condizione patologica e socio-economica) con sospetto clinico o diagnosi certa di epatocarcinoma;
- pazienti, precedentemente in carico all'ARNAS Garibaldi, che hanno subito un trapianto di fegato e devono essere ripresi in carico per proseguire il follow-up;
- pazienti, precedentemente in carico all'ARNAS Garibaldi, che sono stati sottoposti a TARE e devono essere ripresi in carico per proseguire il follow-up.

Criteria di uscita dal PDTA:

- pazienti il cui iter diagnostico abbia escluso il sospetto clinico di epatocarcinoma;



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

- pazienti inviati a valutazione trapiantologica cui presa in carico può proseguire sino al momento dell'eventuale inserimento in lista d'attesa e/o del trapianto;
- pazienti inviati a TARE;
- pazienti inviati a percorsi di cure palliative o di fine vita gestiti in Hospice;
- pazienti a seguito di follow-up senza evidenza di malattia che vengono indirizzati a presa in carico territoriale.

9. DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

AA.SS.PP.	Aziende Sanitarie Provinciali
AASLD	American association for the study of liver diseases
AIRTUM	Associazione Italiana Registro Tumori
AFP	Alfa-fetoproteina
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AISF	Associazione Italiana per lo Studio del Fegato
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Nazionali
ARNAS	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASL	Azienda Sanitaria Locale
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
CEB	Chirurgia Epatobiliare
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound (ecografia con contrasto)
DAA	Antivirali ad Azione Diretta
DEA	Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
DH	Day Hospital
DM	Decreto Ministeriale
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
FMECA	Failure Mode and Effect Critical Analysis
FR	Fattore di Rischio
GCP	Good Clinical Practice
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Epatocarcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
HIFU	High Intensity Focused Ultrasounds
ICI	Immune Checkpoint Inhibitors
ICT	Information and Communications Technology
LIRADS	Liver Imaging Reporting And Data System



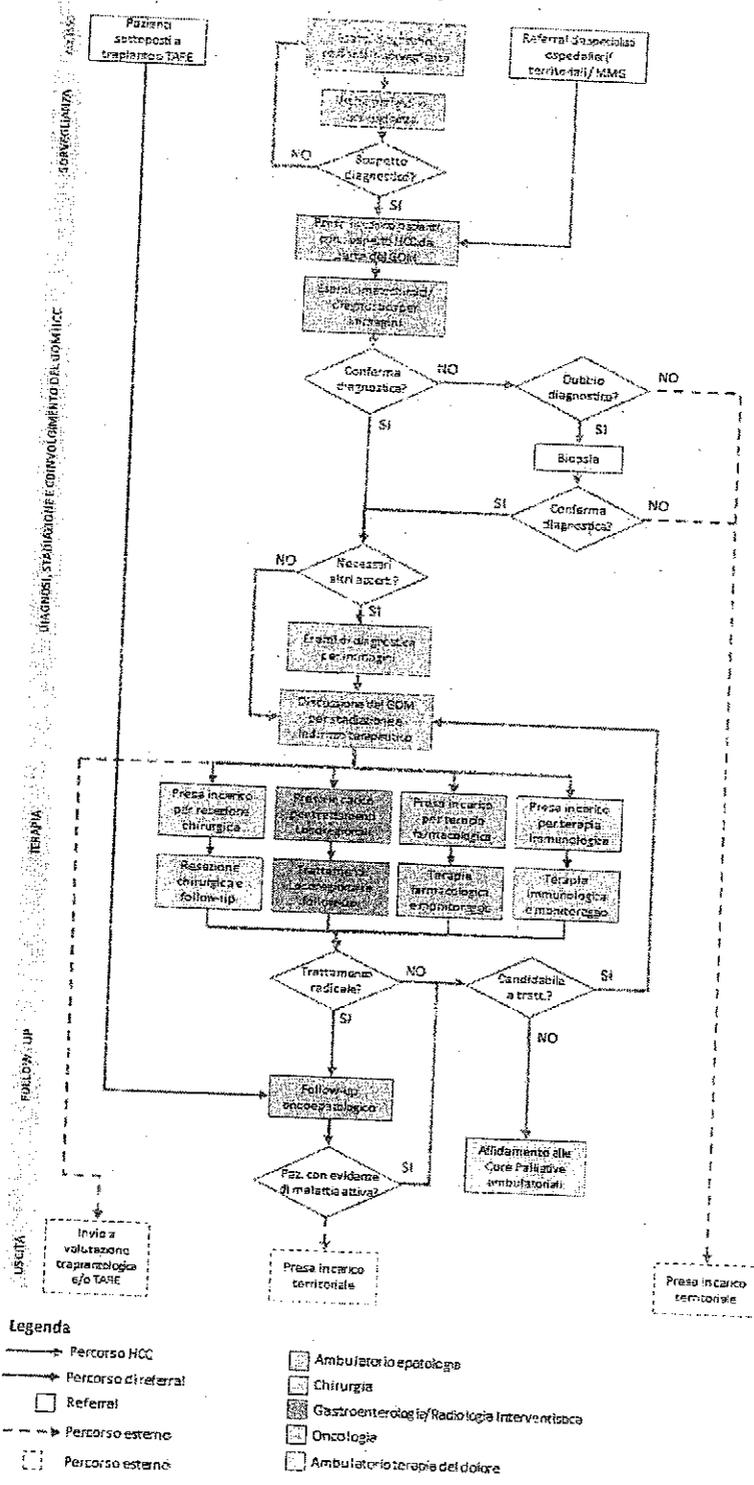
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

LT	Liver Transplant
m.d.c.	Mezzo di Contrasto
MELD	Mayo End stage Liver Disease
MMG	Medico di Medicina Generale
mRECIST	Modified RECIST
MWA	MicroWaveAblation
NAFLD	Nonalcoholicfatty liverdisease
NASH	Nonalcoholicsteatohepatitis
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEI	Alcolizzazione percutanea epatica
POG	Procedura Operativa Generale
PRRT	Peptide Receptor Radionuclide Therapy
PS	Performance Status
RFA	Termoablazione percutanea con radiofrequenza
RM	Risonanza Magnetica
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
ROC	Rete Oncologica Campana
TC	Tomografia Computerizzata
TACE	Chemoembolizzazione epatica
TAE	Embolizzazione arteriosa trans-catetere
TARE	Radioembolizzazione intrarteriosa epatica
TKI	Inibitore Tirosin-chinasi
US	Ultrasonografia
UOC	Unità Operativa Complessa
UOSD	Unità Operativa Semplice Dipartimentale

10. DESCRIZIONE DEI PROCESSI E FLUSSO DELLA ATTIVITÀ



	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

10.1 Sorveglianza del paziente a rischio di epatocarcinoma

La sorveglianza per epatocarcinoma viene eseguita presso la UOSD di Epatologia, che gestisce i pazienti affetti da malattia epatica cronica. La popolazione *target* inclusa nei programmi di screening e sorveglianza è composta da:

- Tutti i soggetti con cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, che siano in condizione di essere sottoposti a trattamenti (classe A e B di Child-Pugh), e i pazienti in classe C di Child-Pugh che siano eleggibili al trapianto di fegato;
- I soggetti con infezione cronica da HBV a rischio intermedio/elevato di HCC
- I soggetti non cirrotici con elevato grado di fibrosi ($\geq F3$).

La sorveglianza dei pazienti a rischio di epatocarcinoma presso l'ARNAS Garibaldi è basata sulla esecuzione semestrale di ecografia dell'addome superiore e dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP), i cui risultati sono valutati dall'epatologo. Nell'ambito di questo PDTA gli esami ultrasonografici sono effettuati presso l'UOSD di Epatologia, da parte di personale con esperienza pluriennale e con apparecchiature ecografiche di ultima generazione, in pazienti ricoverati in regime ordinario o di day hospital.

L'utilizzo dell'AFP in associazione all'ultrasonografia, pur non essendo condiviso da tutte le linee guida di patologia a causa del rischio di falsi positivi, viene considerato vantaggioso dal team multidisciplinare anche alla luce di quanto condiviso dall'AASLD². In particolare il vantaggio dell'utilizzo dell'AFP in associazione all'ultrasonografia si evidenzia nei contesti in cui l'ecografia viene effettuata da personale privo di esperienza specifica nella sorveglianza dei pazienti cirrotici, come nel caso di alcuni contesti ambulatoriali territoriali.

In caso di individuazione di un nodulo sospetto all'esame ecografico in paziente con cirrosi, l'iter diagnostico, in accordo con le recenti linee guida, è differenziato in base alle dimensioni del nodulo:

- nodulo con diametro < 1 cm: ripetizione ecografia a 3 mesi; se dimensioni stabili, ripetere ecografia ogni 3 mesi sino a 12 mesi, successivamente ecografia ogni 6 mesi; se aumento dimensioni, passare a tecnica di II livello;
- nodulo con diametro ≥ 1 cm: tecnica di II livello con mdc (TC quadrifasica o RM dinamica secondo giudizio clinico dello specialista di riferimento) per valutazione del pattern vascolare tipico. L'ecografia con contrasto, CEUS, pur avendo simile potere diagnostico rispetto le precedenti, non è in grado di valutare l'intero fegato, quindi non è tecnica di prima scelta, come indicato nelle Linee Guida EASL.

La valutazione del pattern vascolare tipico genera le seguenti osservazioni:

- nodulo dotato di ipervascolarizzazione in fase arteriosa (wash in) e ipodensità (wash out) in fase portale e/o tardiva in una tecnica (TC o RM): diagnosi HCC
- nodulo con comportamento dubbio in TC: si effettua RM
- nodulo con comportamento dubbio in RM: si effettua TC

² Si vedano le linee guida AASLD presentate pubblicamente ad Ottobre 2022 in sede congressuale durante il "The Liver Meeting"

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07-2022	Rev. 17 Del 16-05-2023
---	--	---------------------------------	----------------------------------

- nodulo con comportamento dubbio dopo 2 tecniche di II livello: si effettua biopsia eco-guidata.

Qualora la biopsia non sia tecnicamente eseguibile o non risulti diagnostica per HCC, il nodulo è monitorato trimestralmente con l'ecografia dell'addome e rivalutato periodicamente con RM, TC o CEUS, sottoponendolo nuovamente a biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, o comparsa di un nuovo nodulo.

In pazienti non cirrotici la diagnosi di noduli con diametro ≥ 1 cm prevede la tipizzazione istologica e immunoistologica, tramite biopsia eco/TC-guidata, che deve essere ripetuta nei casi non conclusivi.

10.2 Diagnosi e Stadiazione

Le procedure cliniche seguite per le fasi di diagnosi e stadiazione dell'epatocarcinoma sono dettagliate rispettivamente nei paragrafi 2.2 e 2.3.

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	PREPARAZIONE ALL'ESAME (CONTROINDICAZIONI)	SETTING ASSISTENZIALE
Esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio AFP, Ca19.9	Pazienti a rischio di HCC (cirrotici) o con sospetto HCC	Nessuna	Ambulatorio di Epatologia Ambulatorio di Oncologia
Ecografia addome	Pazienti a rischio di HCC (cirrotici) o con sospetto HCC	Digiuno	Ambulatorio di Epatologia Servizio di Radiologia
TC / RM addome con contrasto ev	Pazienti con lesione focale sospetta di HCC Pazienti con HCC per stadiazione	Digiuno Allergia a mdc dispositivi metallici IRC Farmaci	Servizio di Radiologia
TC torace con contrasto ev	Pazienti con HCC per stadiazione	Digiuno Allergia a mdc IRC Farmaci	Servizio di Radiologia
Ecografia con contrasto ev (CEUS)	Pazienti con lesione focale sospetta di HCC con limitazione/controindicazione al mdc	Digiuno	Ambulatorio di Epatologia
Biopsia eco o TAC guidata	Sospetto HCC (LI-RADS 4)	Digiuno, esami ematochimici, esami di coagulazione Elevato rischio di sanguinamento	Ambulatorio di Epatologia Servizio di Radiologia
Biopsia trans giugulare	Sospetto HCC (LI-RADS 4) con controindicazione a biopsia percutanea	Elevato rischio di sanguinamento	Servizio di Radiologia
HVP	Pazienti con ipertensione	Digiuno	Servizio di Radiologia



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	PREPARAZIONE ALL'ESAME (CONTROINDICAZIONI)	SETTING ASSISTENZIALE
EGDScopia	portale Pazienti con cirrosi epatica e HCC che non hanno eseguito l'accertamento nei 6 mesi precedenti*	Digiuno, esami ematochimici, esami coagulazione	Servizio di Endoscopia digestiva
Scintigrafia Ossea	Pazienti con HCC con sospetto di metastasi ossee		Medicina Nucleare
PET/TC	Pazienti con HCC con sospetto di metastasi ossee o di altra neoplasia concomitante		Medicina Nucleare
Stadiazione con BCLC	Tutti i pazienti con HCC accertato		GOM HCC

* Tale indicazione è riportata nelle più recenti Linee Guida di patologia dell'EASL.

Nota - Strumenti disponibili o previsti: Presenza di accordi tra UOce UOSD che assicurano la prenotazione di accertamenti radiologici ed endoscopici nelle tempistiche definite dal PDTA identificando slot dedicati mensili sulla base dell'utenza in carico

Matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

Timing per le prestazioni di diagnosi e stadiazione: La prima visita dei pazienti con sospetto HCC segnalati dal territorio, da specialisti interni o da altre strutture ospedaliere avviene entro 2 settimane. La diagnosi di certezza radiologica avviene entro 2 settimane dal sospetto diagnostico; la diagnosi di certezza istologica avviene entro 2 settimane dal sospetto diagnostico; la stadiazione viene valutata entro 2 settimane dal sospetto diagnostico

ATTIVITÀ	EPATOLOGO	ONCOLOGO	CHIRURGO	RADIOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	MEDICINA NUCLEARE	ENDOSCOPISTA	ANATOMO PATOLOGO	PERSONALE LAB.	CASE MANAGER
Esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio AFP	R	R	R	I	I	I	I	I	R	I
Ecografia addome	R	I	I	R	R	I	I	I		I
TC / RM addome con contrasto ev	I	I	I	R	C	I	I	I		I
TC torace con contrasto ev	I	I	I	R	C	I	I	I		I
Ecografia con contrasto ev (CEUS)	R	I	I	I	I	I	I	I		I

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07-2022	Rev. 17 Del 16-05-2023
---	--	---------------------------------	----------------------------------

ATTIVITÀ	EPATOLOGO	ONCOLOGO	CHIRURGO	PATOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	MEDICINA NUCLEARE	ENDOSCOPISTA	ANATOMO PATOLOGO	PERSONALE LAB.	CASE MANAGER
Biopsia eco o TAC guidata	R	C	C	R	C	I	I	C		I
Biopsia trans giugulare	I	I	I	C	R	I	I	C		I
EGDScopia	R	R	C	I	I	I	R	I		I
HVPg	C	C	C	C	R	I	I	I		I
Scintigrafia Ossea	I	I	I	I	I	R	I	I		I
PET/TC	I	I	I	I	I	R	I	I		I
Stadiazione con BCLC	R	R	R	R	R			R		I

Come giustificato nel paragrafo 1.1, nei pazienti con infezione da HBV viremici (ricerca dell'HBV-DNA positiva) si effettua una terapia con analoghi nucleot(s)idici (Lamivudina, Entecavir, Tenofovir) che hanno dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di HCC. Inoltre, nei pazienti con infezione da HCV viremici (ricerca dell'HCV-RNA positiva), sottoposti a terapia radicale dell'HCC, si effettua la terapia antivirale con DAA, secondo le raccomandazioni previste nelle linee guida nazionali di patologia.

Approfondimenti per la fase di diagnosi e stadiazione

10.2.1 Accertamenti ematochimici per diagnosi e stadiazione

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Accertamenti		
Emocromo completo	X	
INR	X	
Glicemia	X	
Protidemia	X	
Azotemia	X	
Sodiemia	X	



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Potassiemia	X	
Calcemia	X	
Albuminemia	X	
Elettroforesi		X
Creatinina	X	
Bilirubina totale e frazionata	X	
Fibrinogeno	X	
PT - INR	X	
PTT	X	
AST	X	
ALT	X	
Fosfatasi alcalina	X	
GGT	X	
LDH		X
FT3, FT4, TSH		X
Alfafetoproteina	X	
Amilasi		X
Lipasi		X
Ca19.9	X	
HBV/HCV/HIV	X	
HbA1c	X	
Sideremia/ferritina/transf		X

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
ANA-AMA-SMA-LKM		X
IGG-IGA-IGM		X
Ceruloplasmina/cupruria		X
A1AT		X

10.2.2 Algoritmo BCLC

Il sistema stadiativo e prognostico impiegato è il Barcelona Clinic LiverCancer (BCLC) staging system, nella sua versione aggiornata del 2022. Per valutare la funzione epatica sarà impiegata la classificazione di Child-Pugh. Il GOM HCC ritiene di utilizzare tali sistemi di stadiazione perché universalmente validati su larga scala e meno selettivi rispetto ad altri sistemi stadiativi proposti dalle Linee Guida AIOM Epatocarcinoma 2020. Il sistema BCLC in combinazione con la classificazione di Child-Pugh inoltre risulta essere maggiormente utilizzato anche a livello internazionale.

Il sistema BCLC fornisce anche una indicazione terapeutica per ciascuno stadio, indicando l'opzione più efficace e opzioni alternative. Come espresso nella versione più recente della BCLC, la decisione terapeutica finale per il paziente è presa dal Team Multidisciplinare, tenendo in considerazione anche fattori non strettamente correlati allo stadio del tumore e della malattia epatica (es. età, comorbidità e preferenze del paziente, disponibilità di risorse del Centro).

Il giudizio clinico del Team Multidisciplinare subentra anche quando un paziente in stadio avanzato del tumore, dopo trattamento di *downstaging*, "migra" verso uno stadio più precoce e diventa candidabile ad altre opzioni terapeutiche.

Il Team Multidisciplinare valuta inoltre l'opportunità di un counseling psicologico, counseling diabetologico/metabolico e la necessità di un supporto nutrizionale.

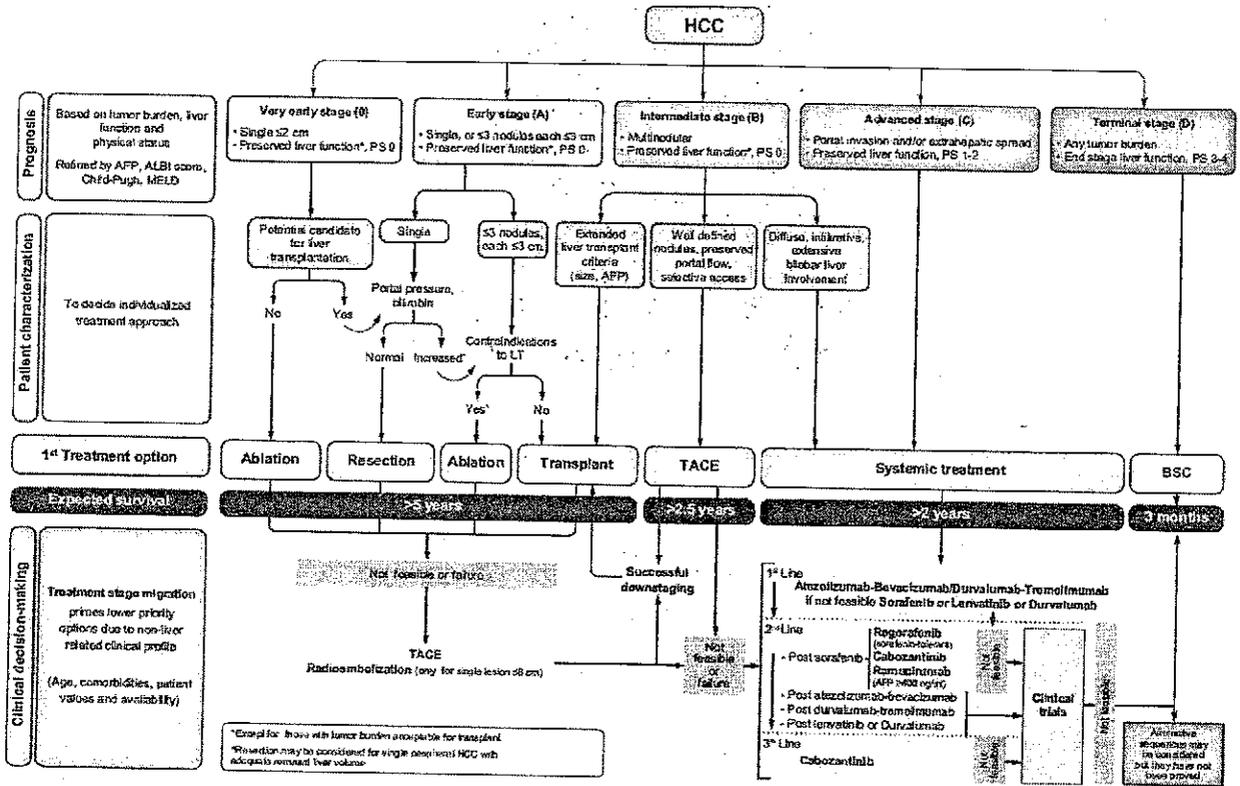


Fig. 4: Indicazione terapeutica BCLC 2022 ("BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update" – M. Reig, A. Forner et al - Journal of Hepatology 2021 vol. - j 1-13)

10.3 Il GOM Per La Valutazione Multidisciplinare Dell'Epatocarcinoma

Con delibera n. 1375 del 14-12-2021 (vedi Allegato 1), su proposta del Direttore Sanitario Aziendale, è stato costituito il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) dei tumori primitivi del fegato dell'ARNAS "Garibaldi" di Catania e sono stati contestualmente nominati il Coordinatore e il Case Manager del GOM. Il GOM dell'ARNAS "Garibaldi" di Catania è Centro Hub della Rete Oncologica Regionale dell'Epatocarcinoma. Ad esso fanno riferimento i diversi Centri Spoke della Provincia di Catania e delle Province limitrofe che aderiscono alla stessa Rete Regionale.

Il principio fondamentale su cui si basa il GOM è la moderna visione che pone il paziente al centro del sistema, con le diverse figure professionali che ruotano attorno e partecipano, secondo le loro competenze, alle diverse fasi del percorso assistenziale.

Indicazione alla prima valutazione:

-Tutti i pazienti studiati e diagnosticati in maniera completa devono essere inviati alla valutazione della riunione multidisciplinare



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

- Possono essere inviati alla valutazione della riunione multidisciplinare anche pazienti studiati in maniera incompleta per decisioni circa l'iter diagnostico
- La presentazione del caso è di pertinenza dello specialista che ha preso in carico il paziente al momento della sua iniziale presentazione ambulatoriale ovvero di chi ha gestito l'iter diagnostico
- La valutazione multidisciplinare considera tutte le opzioni terapeutiche
- La presa in carico del paziente da parte del GOM avviene entro 7 giorni lavorativi dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager.

Composizione del GOM

Figure professionali Core	Compiti all'interno del GOM
Epatologo	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> coordina il GOM. Intercetta il paziente con lesione focale epatica. Prescrive il primo accertamento diagnostico, presenta il caso alla riunione multidisciplinare e organizza il successivo percorso diagnostico-terapeutico. Procede, ove necessario, alla pianificazione ed esecuzione di biopsia eco-guidata. È responsabile della procedura di trattamento loco-regionale percutanea e pianifica il ricovero in UOSD di Epatologia. Fornisce le indicazioni alla terapia sistemica o alle cure palliative. Propone eventuali trial clinici sperimentali.</p> <p><i>Responsabilità di coordinamento:</i> coordina il gruppo di lavoro del presente PDTA. Controlla in la metodologia e l'applicazione del PDTA. Verifica l'approccio multidisciplinare con il pieno coinvolgimento di tutti gli esperti presenti nel gruppo di lavoro. Coordina l'attività del case manager. Interloquisce con la Direzione Sanitaria per ciò che riguarda l'organizzazione e il corretto funzionamento del PDTA. È garante del PDTA.</p>
Chirurgo oncologico epatobiliare	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Intercetta il paziente con lesione focale epatica. Prescrive il primo accertamento diagnostico, presenta il caso alla riunione multidisciplinare. Fornisce le indicazioni all'intervento di resezione epatica ed è responsabile del ricovero e del percorso chirurgico del paziente in UOC di Chirurgia Oncologica.</p>
Oncologo medico	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Intercetta il paziente con lesione focale epatica, metastasi o lesioni patologiche. Prescrive il primo accertamento diagnostico, presenta il caso alla riunione multidisciplinare e organizza il successivo percorso diagnostico-terapeutico. Fornisce le indicazioni alla terapia sistemica o alle cure palliative. Pianifica ove necessario ricovero per trattamento sistemico in UOC di Oncologia Medica. Propone eventuali trial clinici sperimentali.</p>
Radiologo	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Responsabile della valutazione radiologica dei pazienti con HCC. Consiglia e propone procedure radiologiche a completamento diagnostico. Descrive stadiazioni tumorali di HCC. Effettua misurazioni volumetriche epatiche pre-trattamento.</p>
Radiologo interventista	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Consiglia e propone procedure di trattamento loco-regionale del paziente con HCC. Procede all'eventuale biopsia di lesioni focali epatiche eco/TC guidate, ove necessarie per la definizione diagnostica. È responsabile della procedura di trattamento loco-regionale, coinvolgendo l'Epatologo per la pianificazione del ricovero in UOSD di Epatologia.</p>
Anatomo patologo	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Valuta con gli altri componenti del GOM l'indicazione alla biopsia epatica. In caso di prelievo biotico formula la diagnosi istologica affiancando all'esame morfologico indagini di immunoistochimica e, se necessario, di biologia molecolare.</p>
Case Manager	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Si occupa di organizzare le riunioni periodiche del GOM, mette in contatto le unità operative, organizza le attività pianificate, supporta nella redazione del</p>

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

verbale degli incontri, partecipa all'informazione del paziente sulle decisioni prese, avvia e monitora il percorso diagnostico e terapeutico.

Il team multidisciplinare si avvale, inoltre, della costante collaborazione di tutti i consulenti necessari al completamento della valutazione clinica dei singoli casi.

Non Core Team	Medico nucleare, Radioterapista, Endocrinologo, Medico Palliativista
Consulenti esterni di supporto	Anestesista, Psicologo, Endoscopista, Cardiologo

Il Referente medico è il Professionista che intercetta per primo il paziente dopo la prima visita ambulatoriale e le successive indagini diagnostiche (invasive e non) o perché inviato da specialisti di altra sede ospedaliera o territoriale.

Il referente presenta il caso al GOM e "tiene le fila" del percorso diagnostico terapeutico.

In seguito alla valutazione multidisciplinare del singolo caso da parte del GOM si stabilisce chi sarà il referente del paziente per le successive fasi del percorso diagnostico terapeutico. In questo modo si va a calibrare la risposta ai bisogni informativi, clinici ed assistenziali del/della paziente.

Insieme con il GOM interno alla struttura ospedaliera, gli specialisti epatologi sono parte del board multidisciplinare istituito all'interno della Rete Oncologica Regionale dell'Epatocarcinoma e costituito dai Centri Hub e Spoke della Rete, compreso il Centro Trapianti Regionale. Quei pazienti afferenti al presente PDTA, selezionati dal GOM sulla base della complessità clinica e/o che devono essere sottoposti a valutazione trapiantologica ricevono anche una valutazione multidisciplinare del board. Se positiva, si attiva l'uscita dal presente PDTA e l'inserimento in lista d'attesa per il trapianto presso il Centro Trapianti Regionale.

Verifica delle competenze

Nell'Atto Aziendale dell'ARNAS Garibaldi allegato alla deliberazione n. 16 del 9/1/2020 si evidenzia come la valutazione del personale rappresenta un fondamentale obiettivo nella gestione delle risorse umane. Essa è affidata in prima istanza ai Direttori/Responsabili delle Unità Operative ed in seconda istanza all'Organismo Indipendente di Valutazione ed ai Collegi Tecnici. L'Azienda si dota di un sistema di misurazione e valutazione della performance di tutto il personale, coerente con le finalità e gli scopi definiti dalle norme e dai contratti di lavoro, in cui vengono definiti l'ambito delle verifiche, le modalità ed i termini temporali di effettuazione delle stesse nonché gli effetti connessi all'esito delle valutazioni. Il sistema di misurazione e valutazione della performance dell'ARNAS "Garibaldi" è disciplinato dall'apposito regolamento aziendale disponibile in allegato al presente PDTA (vedi Allegato 1).

In allegato al presente PDTA sono predisposte anche le job description nelle quali si definiscono le competenze delle funzioni coinvolte nel gruppo di lavoro (vedi Allegato 1).

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

Modalità di funzionamento del GOM

Periodicità delle riunioni multidisciplinari del GOM	<p>Le riunioni cliniche multidisciplinari si svolgono di norma con cadenza settimanale ma il GOM può anche essere riunito al di fuori della cadenza abituale per l'analisi di situazioni clinicamente urgenti, su proposta, rivolta al coordinatore, del referente medico del caso specifico</p>
Sede di svolgimento delle riunioni multidisciplinari del GOM	<p>Le riunioni cliniche multidisciplinari si svolgono in presenza presso l'Aula di Radiologia (corpo E, piano -1). Il GOM, al fine di garantire la presenza di tutti i partecipanti prevede modalità di svolgimento degli incontri da remoto (TLC)</p>
Ambiti di intervento del GOM	<p>L'obiettivo degli incontri multidisciplinari è quello di condividere casi clinici ed individuare il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato per i pazienti con HCC nelle modalità e tempistiche definite</p> <p>Negli incontri del GOM sono discussi i nuovi casi presentati dai "referenti medici" e viene valutata l'evoluzione clinica dei casi già sottoposti a trattamenti (per verificarne la radicalità) o dei casi di recidiva</p> <p>Viene, inoltre, stabilita l'eventuale convocazione per una successiva riunione, ordinaria o straordinaria, di altri specialisti e/o consulenti "no core"</p> <p>A cadenza semestrale è indetta una riunione di tutti i componenti e consulenti del GOM per discutere e verificare gli aspetti organizzativi della stessa e per effettuare audit sui dati raccolti</p> <p>Le riunioni del team multidisciplinare prevedono l'accreditamento di ECM da parte di Agenas in quanto inseriti come programma di formazione specialistica post laurea sull'epatocarcinoma (<i>vedi Allegato 1</i>). A questo proposito, infatti, durante le riunioni del team, insieme alla discussione dei casi clinici di epatocarcinoma, vengono condivisi aggiornamenti scientifici relativi alla patologia. Alla luce di tale accreditamento, è predisposto un registro presenze per le riunioni del GOM HCC disponibile in allegato al presente PDTA (<i>vedi allegato 1</i>). Agenas inoltre provvede periodicamente ad effettuare degli audit per le riunioni del team multidisciplinare</p>
Modalità di presentazione del caso	<p>Il medico referente che intende presentare il paziente in sede di riunione multidisciplinare deve fornirne comunicazione al Case Manager per la prenotazione dello slot di discussione</p> <p>Il medico referente che porta il caso in discussione multidisciplinare prepara una scheda per mostrare una sintesi strutturata degli elementi clinici/esiti da condividere</p>
Risultati attesi	<p>Ogni riunione del GOM esita nella redazione di una relazione clinica e di un piano di cura sul singolo caso analizzato, in maniera dettagliatamente strutturata da inserire</p>



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

all'interno della cartella clinica di ricovero o ambulatoriale. Al termine della riunione viene redatto un verbale dal Segretario di turno, ove sono indicati i professionisti presenti e i casi discussi. Il verbale, disponibile in allegato al presente PDTA (*vedi Allegato 1*), è sottoscritto dal Segretario e dal Coordinatore e viene inviato per approvazione a tutti i partecipanti, entro 7 giorni

I contenuti della relazione clinica e del piano di cura vengono di norma condivisi all'unanimità. La "certificazione" dell'avvenuta condivisione unanime del piano di cura viene evidenziata mediante l'apposizione di una firma da parte dei componenti del team presenti alla riunione o dal silenzio-assenso (entro 48 ore) al verbale inviato a tutti i presenti. Nel caso in cui non sia raggiunta una condivisione unanime, si procede con la maggioranza dei partecipanti, tenendo traccia dei partecipanti in disaccordo e delle relative motivazioni.

Nella redazione del piano di cura si stabilisce chi sarà il referente del paziente nelle fasi successive del percorso diagnostico terapeutico: nel caso in cui quest'ultimo venga identificato nell'oncologo o epatologo saranno comunque gli altri professionisti, che hanno presentato il caso, a comunicare al paziente l'esito della valutazione multidisciplinare e ad indirizzarlo alla presa in carico da parte dell'oncologo o epatologo. La comunicazione dell'esito della valutazione multidisciplinare al paziente è supportata da un form disponibile in allegato al presente PDTA (*vedi allegato 1*). E' possibile la partecipazione di più componenti del team nella fase di comunicazione al paziente delle decisioni del GOM.

Al termine del percorso stadiativo dei pazienti con epatocarcinoma accertato il GOM procede all'invio di una relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale e al Medico che ha riferito il paziente

Organizzazione e convocazione delle riunioni multidisciplinari del GOM

Le riunioni multidisciplinari del GOM vengono coordinate e gestite dal Case Manager identificato che ha il ruolo di collegamento tra i diversi attori coinvolti

La convocazione delle riunioni multidisciplinari del GOM viene effettuata dal Case Manager attraverso una mail dedicata riportante i nominativi dei pazienti da discutere

Strumenti a disposizione delle riunioni multidisciplinari del GOM

Vengono forniti al paziente contatti telefonici/email dei clinici di riferimento per la risoluzione di problematiche cliniche

Il Case Manager ricopre un ruolo di coordinamento delle attività del GOM nonché ha il carico di tutto il supporto amministrativo, in particolare: organizza le riunioni periodiche del GOM, mette in contatto le unità operative, coordina le attività pianificate, redige il verbale degli incontri, partecipa all'informazione del paziente sulle decisioni prese, avvia e monitora il percorso diagnostico e terapeutico



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

Al termine del percorso di stadiazione dei pazienti con epatocarcinoma accertato, il GOM procede alla:

- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia;
- Illustrazione delle modalità di esecuzione e degli effetti collaterali possibili dei trattamenti e modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi;
- Acquisizione del consenso informato al percorso proposto. Verrà poi presentato e acquisito il consenso informato specifico per ogni procedura prevista dal percorso assistenziale proposto;
- Programmazione degli appuntamenti successivi e pianificazione dei ricoveri eventualmente necessari per il trattamento.

10.4 Terapia

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

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
Valutazione eleggibilità trapianto epatico	<ul style="list-style-type: none"> - HCC entro i criteri di Milano (HCC singolo, ≤ 3 noduli ognuno ≤ 3cm) - HCC fuori i criteri di Milano secondo giudizio clinico del GOM HCCe del Centro Trapianti di riferimento (ISMETT) - HCC oltre i criteri di trapiantabilità dopo downstaging che riconduce il paziente alla candidabilità 	<ul style="list-style-type: none"> HCC fuori dai criteri di trapiantabilità Controindicazioni al trapianto 	Outsourcing presso Centro Trapianti ISMETT di Palermo
Resezione epatica* (open/laparo) Termoablazione (open/laparo)	Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC A: <ul style="list-style-type: none"> -nodulo singolo in assenza di ipertensione portale clinicamente significativa -nodulo singolo con ipertensione portale (resezione per via laparoscopica) -multifocale(entro i criteri di Milano: ≤ 3 noduli, ≤ 3 cm), controindicazione al trapianto 	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti con HCC al di fuori dei criteri di reseccabilità Pazienti con co-morbidità (cardiache, polmonari) che controindicano l'intervento chirurgico 	Ricovero ordinario in Chirurgia Oncologica
Termoablazione percutanea con microonde (MWA)/radiofrequenza (RFA)	Prima scelta di trattamento per pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> - HCC in BCLC 0 (singolo nodulo ≤ 2 cm) - HCC in BCLC A (nodulo singolo con ipertensione portale e controindicazione al trapianto; multifocale entro i criteri di Milano ≤ 3 noduli, ≤ 3 cm) -HCC singolo 3.1-5 cm non reseccabile - In caso di downstagingpre-trapianto, 	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti con HCC non accessibile per via percutanea per sede o per contiguità con altri organi (colecisti, colon, rene) 	Ricovero ordinario in Epatologia



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
	secondo giudizio clinico del GOM HCC		
Alcolizzazione epatica	<p>Seconda scelta di trattamento per pazienti con indicazione come per termoablazione percutanea con microonde/radiofrequenza</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCC con BCLC 0 - HCC con BCLC A (nodulo singolo con ipertensione portale e controindicazione al trapianto; multifocale entro i criteri di Milano ≤ 3 noduli, ≤ 3 cm) <p>In pazienti che hanno controindicazione a termoablazione percutanea con microonde/radiofrequenza o per completamento di trattamento loco-regionale percutaneo o intravascolare nei casi di residuo di malattia</p>	Pazienti con HCC non accessibile per via percutanea per sede o per contiguità con altri organi (colecisti, colon, rene)	Ricovero ordinario in Epatologia
Embolizzazione (TAE)	<ul style="list-style-type: none"> - Seconda scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC A - Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC B con noduli ben definiti, possibilità di accesso vascolare, non candidati a trapianto secondo i criteri allargati 	<p>Controindicazioni all'uso di mdc</p> <p>Controindicazioni all'uso di chemioterapici</p>	<p>Radiologia interventistica</p> <p>Ricovero ordinario in Epatologia</p>
Chemoembolizzazione intraarteriosa (TACE)	<ul style="list-style-type: none"> - Seconda scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC A - Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC B con noduli ben definiti, possibilità di accesso vascolare, non candidati a trapianto secondo i criteri allargati - In caso di downstaging pre-trapianto, secondo giudizio clinico del GOM HCC 	Controindicazioni all'uso di mdc	<p>Radiologia interventistica</p> <p>Ricovero ordinario in Epatologia</p>
Terapie combinate	In casi selezionati valutati dal GOM, nel singolo paziente può essere applicata una strategia terapeutica complessa che prevede l'impiego di più terapie (resezione chirurgica, termoablazione, chemoembolizzazione) al fine di ottenere la radicalità oncologica	Vedi controindicazioni ai singoli trattamenti previsti	<p>Radiologia interventistica</p> <p>Ricovero ordinario in Epatologia</p>
Terapia sistemica ³	- Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC B con noduli ben definiti, possibilità di accesso vascolare, non	Pazienti con co-morbidità (cardiaca, polmonare, renale) che	<p>Ambulatorio Epatologia</p> <p>Ambulatorio Oncologia</p> <p>Medica</p>

³I livelli di tossicità e le riduzioni di dose definiti dalle LG AIOM 2020 sono riportati in allegato al presente PDTA



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
	<p>candidati a trapianto secondo i criteri allargati e non candidati a TACE</p> <p>-Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC avanzato BCLC C o con HCC precoce o intermedio non eleggibili a chirurgia o a trattamento loco-regionali</p> <p>-Pazienti con HCC avanzato in classe Child-Pugh B solo dopo accurata selezione caso per caso da parte del GOM HCC</p>	<p>controindicano il trattamento sistemico</p> <p>Varici esofagee/gastriche a rischio di sanguinamento</p>	
Terapia immunologica	<p>- Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC BCLC B con noduli ben definiti, possibilità di accesso vascolare, non candidati a trapianto secondo i criteri allargati e non candidati a TACE</p> <p>-Prima scelta di trattamento per pazienti con HCC avanzato BCLC C</p>	<p>Pazienti con comorbidità che controindicano la terapia immunologica (patologia autoimmuni, infezioni virali attive, cardiopatia e pneumopatie di grado severo)</p> <p>Varici esofagee/gastriche a rischio di sanguinamento</p>	Day Hospital Oncologia Medica
Cure palliative	Pazienti in classe BCLC D		Hospice e ambulatorio terapia del dolore

*Il paziente candidato a resezione chirurgica viene sottoposto a uno dei test che ne affinano la valutazione (es.: test di ritenzione del verde indocianina) scelto su giudizio clinico del GOM.

Nota - Strumenti disponibili o previsti: Presenza di accordi tra UOC e UOSD che assicurano l'esecuzione dei trattamenti nelle tempistiche definite dal PDTA

La matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE						
		EPATOLOGO	ONCOLOGO	CHIRURGO	RADIOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	PATOLOGO ANATOMO
Valutazione eleggibilità Trapianto epatico	Preso in carico per valutazione entro 7 giorni dalla visita multidisciplinare; referral del paziente al centro Trapianti entro 3 settimane dalla presa in carico	R	R	R	R	R	C
Resezione epatica	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	C	C	R	C	C	C



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	EPATOLOGO	ONCOLOGO	CHIRURGO	RADIOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	PATOLOGO	ANATOMO PATOLOGO
Termoablazione epatica	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	C	C	C	R	C	C
Alcolizzazione epatica	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	C	C	C	C	C	C
Embolizzazione (TAE)	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	C	C	R	C	C	C
Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	C	C	R	C	C	C
Terapia sistemica	Entro 3 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	R	C	C	C	C	C
Terapie combinate	Entro 4 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	C	C	R	R	C	C
Terapia immunologica	Entro 3 settimane dalla decisione multidisciplinare	C	R	C	C	C	C	C
Cure palliative	Entro 3 settimane dalla decisione multidisciplinare	R	R	C	C	C	C	C

Approfondimenti per la fase di terapia

10.4.1 Coinvolgimento associazioni pazienti

Per i pazienti con HCC che usufruiscono del DH di Oncologia o sono ricoverati presso la UO Oncologia è possibile ricevere il supporto delle associazioni pazienti ammesse a collaborare in questi setting assistenziali, come da delibera aziendale n.252, disponibile in allegato al presente PDTA (vedi Allegato 1). In particolare, tali associazioni forniscono supporto al personale per la gestione del front office, al paziente durante la terapia e pianificano attività di sostegno psicologico.

10.4.2 Accertamenti ematochimici pre-terapia

	Paziente con resezione epatica	Paziente tratt. locoregionali	Paziente con terapia sistemica
--	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

Accertamenti	Giorno precedente alla procedura	Giorno successivo alla procedura	Dimissione	Giorno precedente / Giorno della procedura	Giorno successivo alla procedura	Dimissione	1° accesso	Accessi successivi
Emocromo completo	X	X	X	X	X	X	X	X
INR	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Azotemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Sodiemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Potassiemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Calcemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Albuminemia	X			X			X	X
Creatinina	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilirubina totale e frazionata	X	X	X	X	X	X	X	X
GOT	X	X		X	X		X	X
GPT	X	X		X	X		X	X
Alfafetoproteina							X	X

10.4.3 Consulenze pre-terapeutiche

Di seguito sono riportati i dettagli dell'esecuzione delle consulenze eseguite, internamente alla struttura ospedaliera, dai pazienti con epatocarcinoma in procinto di iniziare un trattamento terapeutico.

➤ VISITA CARDIOLOGICA

PAZIENTI ELEGGIBILI

- Pazienti affetti da Epatocarcinoma eleggibili a Terapie chirurgica-locoregionale in preparazione a intervento/procedure
- Pazienti affetti da Epatocarcinoma e Cirrosi Epatica eleggibili a Terapie sistemiche con potenziale cardiotoxicità

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

➤ **ECG/ECO-DOPPLER CARDIACO/HOLTER ECG/HOLTER PRESSORIO**

- Su richiesta dello Specialista Cardiologo

SCOPI

- Valutazione della funzione cardiaca allo scopo di escludere patologie che possono controindicare la procedura/terapia chirurgica o loco-regionale/terapia sistemica decisa nella valutazione multidisciplinare.

PREPARAZIONE

- Non necessaria di routine

MODALITÀ DI PRENOTAZIONE

- Case manager su posti dedicati

SETTING DI RIFERIMENTO

- U.O.C. di Cardiologia
- Ricovero ordinario/day hospital a carico della UO di riferimento (Epatologia/Oncologia Medica/Chirurgia Oncologica)

RISULTATI ATTESI

- Prevenzione delle complicanze cardiologiche nei pazienti candidati a trattamento chirurgico, loco-regionale e sistemico per HCC
- Esclusione dei pazienti con controindicazione/rischio elevato cardiologico
- Ottimizzazione e velocizzazione del percorso diagnostico-terapeutico e della continuità assistenziale
- Riduzione dei disagi assistenziali per pazienti e caregivers

➤ **EGDS**

PAZIENTI ELEGGIBILI

- Pazienti affetti da Epatocarcinoma e Cirrosi Epatica eleggibili a terapie chirurgica-locoregionale-sistemica, che non abbiano eseguito un esame nei 6 mesi precedenti
- Pazienti affetti da Epatocarcinoma e Cirrosi Epatica eleggibili a Immuno-Terapia sistemica che non abbiano eseguito un esame nei 6 mesi precedenti

SCOPI

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

- Valutazione grado di ipertensione portale, presenza di varici esofagee/gastriche a potenziale rischio di sanguinamento, lesioni ulcerative esofago-gastro-duodenali
- Indicazione a profilassi farmacologica primaria del sanguinamento o secondaria del ri-sanguinamento con beta-bloccante (Propranololo, Carvedilolo)
- Legatura/sclerosi endoscopica di varici a rischio di sanguinamento
- Valutazione indicazione a TIPS (transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt)

PREPARAZIONE

- Digiuno
- Esami emocromo, esami coagulazione (PT-INR, fibrinogeno)
- Sospensione terapia anti-coagulante

MODALITÀ DI PRENOTAZIONE

- Case manager su posti dedicati

SETTING DI RIFERIMENTO

- Servizio di Gastroenterologia e endoscopia digestiva
- Ricovero ordinario a carico di UO Epatologia se effettuata legatura/sclerosi endoscopica

RISULTATI ATTESI

- Prevenzione delle complicanze dell'ipertensione portale, in particolare dell'emorragia digestiva superiore, nei pazienti candidati a trattamento chirurgico, loco-regionale e sistemico per HCC
- Esclusione di controindicazione/rischio elevato nei pazienti candidati a terapia sistemica di combinazione (Atezolizumab/Bevacizumab)
- Ottimizzazione e velocizzazione del percorso diagnostico-terapeutico e della continuità assistenziale
- Riduzione dei disagi assistenziali per pazienti e caregivers

10.4.4 Approfondimenti descrittivi trattamenti terapeutici

Gli approfondimenti descrittivi relativi alle strategie terapeutiche adottabili per il trattamento dell'epatocarcinoma sono dettagliati nel paragrafo 2.3.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

Per quanto concerne i pazienti BCLC D, non candidabili al trapianto, dopo valutazione multidisciplinare, il Paziente viene preso in carico dal Medico Palliativista. Quest'ultimo valuterà la tipologia di assistenza necessaria e richiesta dal Paziente e dai suoi caregivers, impostando la terapia del dolore e la terapia nutrizionale e di supporto. Per i Pazienti/caregivers che lo richiedono, il Medico Palliativista si occupa del ricovero in reparto Hospice secondo le modalità e procedure previste dal Responsabile UOSD Hospice. Questo rappresenta un criterio di uscita del presente PDTA ed il relativo percorso è esterno al presente PDTA.

10.5 Follow-up

La valutazione della risposta ai trattamenti chirurgici e loco-regionali è requisito fondamentale per aumentare la sopravvivenza dei pazienti con HCC. Solo un trattamento che ottenga la asportazione o la necrosi completa del tumore e dei margini circostanti è considerato risultato ottimale.

Sia la TC che la RM con mdc sono tecniche raccomandate per la valutazione della risposta e sono programmate 1 mese dopo il trattamento. I criteri RECIST generalmente utilizzati per gli altri tumori, non sono applicabili all'HCC, in quanto basati sulla riduzione delle dimensioni del tumore dopo il trattamento, cosa che nel caso delle terapie dell'HCC, generalmente non avviene.

Pertanto vengono utilizzati i criteri RECIST modificati (mRECIST) e i criteri EASL del 2001, basati sulla percentuale di vascolarizzazione del tumore.

Poiché la percentuale di ricorrenza del tumore localmente e/o a distanza in ambito intra-epatico (e più raramente extra-epatico) è molto frequente, anche dopo trattamenti considerati radicali come la resezione chirurgica e la termoablazione (60-80% a 5 anni), il paziente affetto da epatocarcinoma viene inserito in un programma di follow up molto stretto.

Infatti il ritrattamento del tumore si è dimostrato efficace nel prolungamento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza complessiva.

Dopo risposta completa a terapia chirurgica o loco-regionale, sono previsti controlli con TC/RM con mdc ogni 3 mesi per i primi due anni, nei pazienti con funzione epatica buona o sufficiente (Child-Pugh A o B7), quindi ogni 6 mesi con US/TC/RM. L'US può essere utilizzata nel successivo follow-up alternandola a TC o RM con mdc.

In caso di recidiva del tumore il paziente viene sottoposto a restadiazione e rivalutazione da parte del GOM HCC.

ATTIVITÀ	SPECIFICITÀ	PREPARAZIONE ALL'ESAME E CONTROINDICAZIONI	SETTING ASSISTENZIALE
Esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio AFP* e CA 19-9	Tutti i pazienti	Digiuno	Reperto o Ambulatorio di Epatologia
Ecografia addome	Tutti i pazienti	Digiuno	Ambulatorio di Epatologia/Oncologia/Chirurgia
TC / RM addome con contrasto ev	Tutti i pazienti	Digiuno Valutazione allergie- funzione renale	Ambulatorio di Epatologia/Oncologia
TC torace con contrasto ev	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC		Ambulatorio di Epatologia/Oncologia



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

Ecografia con contrasto ev(CEUS)	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	Digiuno	Ambulatorio di Epatologia
Biopsia eco o TAC guidata	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	Digiuno PLTs - coagulazione	Ricovero in day service di Epatologia o Radiologia
EGDScopia	Tutti i pazienti	Digiuno Coagulazione	Ambulatorio di Epatologia/Oncologia
HVPG	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	Digiuno	Epatologia - regime di ricovero ordinario
Scintigrafia ossea	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC		Servizio Medicina Nucleare - regime ambulatoriale

**Il dosaggio dell'AFP nei pazienti con HCC diagnosticato e trattato è consigliato dalle Linee Guida di patologia della AASL Din quanto un suo progressivo incremento costituisce elemento per ridurre il timing di sorveglianza e il richiamo post-trattamento.*

Nota - Strumenti disponibili o previsti: Presenza di accordi tra UOC e UO3D che assicurano la prenotazione di accertamenti radiologici ed endoscopici nelle tempistiche definite dal PDTA sulla base dell'utenza in carico

La matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	TIMING-PRESTAZIONE	EPATOLOGO	ONCOLOGO	CHIRURGO	RADIOLOGO	INTERVENTISTA	RADIOLOGO	ENDOSCOPISTA	CASE MANAGER	PERSONALE LAB.
Esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio AFP	- Esame obiettivo: ogni 3 mesi nei primi 2 anni; ogni 6 mesi successivamente - Emocromo, funzionalità epatica e renale; ogni 4 mesi nei primi 2 anni; ogni 6 mesi successivamente	R	R	R	I	I	I	I	I	R
Ecografia addome	Nel follow-up dopo 2 anni da trattamento, ogni 6 mesi in alternativa a TC/RM	R	I	I	R	R	I	I	I	
TC / RM addome con contrasto ev	- Dopo 1 mese dal trattamento - Ogni 3 mesi per 2 anni dopo il trattamento - Ogni 6 mesi negli aa successivi al trattamento	R	R	C	R	C	I	I	I	

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma	Red. 0 Del 06-07- 2022	Rev. 17 Del 16-05- 2023
---	--	------------------------------	-------------------------------

TC torace con contrasto ev	- Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC - Sempre prima di trattamento sistemico	R	R	C	R	C		I	
Ecografia con contrasto ev (CEUS)	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	R	I	I	I	I		I	
EGDScopia	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	R	R	C	I	I	R	I	
HVPG	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	R	R	C	C	C	I		
Scintigrafia ossea	Casi selezionati secondo giudizio clinico del GOM HCC	R	R	C	I	I		I	

11. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)

Non sono presenti processi interni al perimetro del presente PDTA che vengono affidati a strutture sanitarie esterne all'ARNAS Garibaldi oppure a strutture non afferenti al GOM dell'Epatocarcinoma dell'ARNAS Garibaldi.

12. DEFINIZIONE E MAPPATURA RISCHI/OPPORTUNITÀ

Al fine di evitare eventi indesiderati e far sì che il percorso assistenziale si sviluppi nella giusta direzione, è opportuno identificare sia le criticità del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in questione sia i relativi rischi e le relative opportunità.

Rischi ed opportunità di fasi o azioni contenute nel PDTA possono essere valutati mediante due tecniche previsionali:

- Failure Mode and Effect Analysis (FMEA), analisi qualitativa dei singoli eventi di un processo che ne evidenzia i possibili errori (failure modes) e le possibili conseguenze (effects) al fine di implementare azioni di miglioramento volte ad evitare che determinati errori si verifichino;
- Failure Mode and Effect Critical Analysis (FMECA), modalità che integra alla FMEA valutazioni quantitative per ogni failure mode.

Oggi giorno, il riferimento alla FMEA sottintende quello alla FMECA. Questi metodi di analisi nati in contesti industriali, vengono utilizzati in sanità per individuare e trattare i potenziali rischi presenti in un percorso clinico-assistenziale che potrebbero causare danni ai pazienti, ai loro familiari e ai professionisti sanitari. In particolare, nel 2001, la Joint Commission, ente statunitense non-profit che definisce gli standard per l'accreditamento degli ospedali, ha inserito nel proprio manuale di accreditamento gli step dell'analisi FMECA.

I metodi FMEA e FMECA si fondano sul concetto di rischio inteso come "una combinazione tra la probabilità di accadimento di un danno e la severità di quest'ultimo" e sul principio secondo cui il rischio non è correlato solo alla probabilità che si verifichi un errore, ma anche alla gravità delle sue conseguenze e alla sua rilevabilità, ovvero alla possibilità di intercettarlo prima che si verifichi. L'analisi FMECA perciò assegna ad ogni failure mode tre valori numerici relativi a gravità (G), probabilità di accadimento (P) e rilevabilità (R). I valori numerici vanno da 1 a 10 per gravità e probabilità di accadimento e da 10 a 1 per la rilevabilità. L'Indice di Priorità di Rischio (IPR) è il prodotto di questi tre valori e permette di attribuire una priorità alle azioni di miglioramento da realizzare.

Per applicare la FMEA/FMECA ad un processo si prosegue come segue:

- Scomposizione del processo da analizzare in fasi



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

- Individuazione dei potenziali rischi (failures modes) che si potrebbero verificare svolgendo ogni attività del processo
- Definizione delle conseguenze (effects) che i potenziali inconvenienti potrebbero creare ai pazienti o ai dipendenti
- Identificazione delle cause dei failures modes
- Stima della frequenza, della gravità e della rilevanza degli effects per attribuire a questi tre indicatori un valore numerico. Questa stima è supportata da scale di riferimento presenti in letteratura.
- Definizione, messa in atto e monitoraggio delle azioni di miglioramento.

È opportuno che l'analisi FMEA/FMECA sia ripetuta annualmente al fine di monitorare al meglio il PDTA e rintracciare potenziali rischi e conseguenze alle quali potrebbero essere esposti il paziente e/o i professionisti sanitari.

In allegato al presente PDTA è disponibile la tabella di analisi FMECA realizzata per il PDTA dell'epatocarcinoma dell'Azienda Ospedaliera "Garibaldi" (vedi Allegato 1).

13. SISTEMA DI VALUTAZIONE (MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO)

Al fine di monitorare l'andamento del presente PDTA, il gruppo di lavoro ha individuato i seguenti obiettivi ed indicatori. I dettagli sul sistema di monitoraggio dei suddetti indicatori e sulle azioni correttive da implementare in caso di mancato raggiungimento dei target previsti sono disponibili in allegato (vedi Allegato 1).

13.1 Indicatori di performance

INDICATORI DI OUTCOME:

- % di pazienti con sospetto o confermato HCC presi in carico dal team multidisciplinare HCC entro 14 giorni*
- % pazienti che vengono sottoposti al tipo di trattamento deciso al meeting multidisciplinare*
- % pazienti con indicazione a resezione chirurgica sottoposti ad intervento chirurgico entro 28 giorni dalla riunione multidisciplinare*
- % pazienti sottoposti a resezione chirurgica con esame istologico con margine di resezione chirurgica negativo*
- % pazienti con indicazione a trattamenti locoregionali sottoposti a trattamenti locoregionali entro 27 giorni dalla riunione multidisciplinare*
- % pazienti sottoposti a trattamento ablativo che presentano persistenza di malattia alla valutazione radiologica ad 1 mese*
- % di pazienti che sviluppano scompenso epatico (ascite, encefalopatia, emorragia digestiva superiore, ittero) dopo resezione chirurgica o terapia loco-regionale*
- % pazienti con indicazione a terapia sistemica che vengono presi in carico per la terapia sistemica entro 21 giorni dalla riunione multidisciplinare*
- % di pazienti che risulta in vita entro 5 anni dalla diagnosi di epatocarcinoma*
- % questionari per pazienti ambulatoriali con punteggio di soddisfazione ≥ 6*

INDICATORI DI PROCESSO:

- % pazienti con diagnosi di HCC sottoposti precedentemente a sorveglianza semestrale*
- % pazienti con nuova diagnosi di HCC che hanno eseguito TAC*
- % pazienti con sospetto HCC che effettuano accertamento istologico per fini diagnostici (esclusi pazienti arruolati in trial clinici)*



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

Red. 0
Del 06-07-
2022

Rev. 17
Del 16-05-
2023

% pazienti con diagnosi di HCC discussi al meeting multidisciplinare
% di riunioni multidisciplinari a cui partecipano tutti gli specialisti core identificati

INDICATORI DI APPROPRIATEZZA:

% pazienti con sospetto HCC che hanno eseguito sia TAC che RMN su indicazione del GOM al momento della diagnosi

INDICATORI DI EQUILIBRIO ECONOMICO:

% di pazienti affetti da epatocarcinoma afferenti da altre Province siciliane

INDICATORI DI VOLUME:

% nuove diagnosi HCC in carico al team multidisciplinare
% pazienti con diagnosi di HCC sottoposti a resezione chirurgica
% pazienti con diagnosi di HCC sottoposti ad termoablazione epatica
% pazienti con diagnosi di HCC sottoposti a chemioembolizzazione
% pazienti con diagnosi di HCC sottoposti a terapia sistemica
% pazienti sottoposti a terapia sistemica di I linea con immunoterapia
% pazienti sottoposti a terapia sistemica di I linea con TKI

13.2 Audit clinico

La gestione delle verifiche ispettive interne è dettagliata nell'apposita procedura aziendale conforme alla UNI EN ISO 9001:2015 ed è disponibile in allegato al presente PDTA (vedi Allegato 1).

13.3 Non conformità ed azioni correttive

Il sistema di rilevazione delle non conformità e delle azioni correttive è predisposto in linea con la UNI EN ISO 9001:2015 ed è disponibile in allegato al presente PDTA (vedi Allegato 1).

14. PIANO DELLA DIFFUSIONE E DELLA FORMAZIONE

Il Documento viene validato dal Coordinatore del Gruppo di Lavoro, previa approvazione dei membri del Gruppo di Lavoro, e viene poi sottoposto ai Direttori dei Dipartimenti coinvolti nel gruppo di lavoro del PDTA. Una volta approvato dalla Direzione Sanitaria, il PDTA viene trasmesso ai Direttori di tutti i Dipartimenti e Unità Operative, Coordinatori Infermieristici di reparto e Servizi a cui spetterà la diffusione e formazione ai propri collaboratori, con modalità definite dai singoli Responsabili.

La conservazione del PDTA in modalità cartacea viene fatta ad opera del Coordinatore del gruppo di lavoro e del PDTA nei locali di Segreteria della UOSD di Epatologia. Il PDTA approvato e validato sarà disponibile e consultabile on line sull'intranet aziendale.

È stato predisposto un piano di formazione e addestramento relativo al PDTA dell'Epatocarcinoma disponibile in allegato (vedi Allegato 1).

Poiché obiettivo principale del PDTA è rappresentare strumento utile per i pazienti affetti da HCC e per i loro familiari, nonché per i Medici che sul territorio dovessero porre il sospetto o la diagnosi di epatocarcinoma, il PDTA sarà reso consultabile liberamente nel sito aziendale e sarà promossa la sua diffusione, in accordo con la Direzione

	<p align="center">Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'epatocarcinoma</p>	<p align="center">Red. 0 Del 06-07- 2022</p>	<p align="center">Rev. 17 Del 16-05- 2023</p>
---	--	--	---

Sanitaria, attraverso l'Ordine dei Medici, le Associazioni dei Pazienti, e altre Organizzazioni o altri mezzi di informazione che si riterranno opportuni.