



EPATOCARCINOMA

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 20 febbraio 2023

AISF-Associazione Italiana per lo Studio del Fegato e
AIOM-Associazione Italiana di Oncologia Medica
in collaborazione con:
AICEP, AIGO, AIRO, EPAC, SIAPEC-IAP, SIC, SIGE, SIRM, SITO

Membri del panel di esperti

Mauro Borzio	Gastroenterologo. Consulente Gastroenterologia-Epatologia. Centro diagnostico Italiano, Milano
Giuseppe Cabibbo	Gastroenterologo; Ricercatore di Gastroenterologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” Università di Palermo; Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo
Andrea Casadei Gardini	Oncologo Medico. Ricercatore senior Università Vita e Salute San Raffaele; Dipartimento di Oncologia Medica; Ospedale San Raffaele, Milano
Umberto Cillo	Chirurgo Generale, Epatobiliare e del Trapianto di fegato Professore Ordinario di Chirurgia Generale, Direttore della Unità Operativa Complessa Chirurgia Generale 2CApi Epatobilio-pancreatica e Trapianti di Fegato Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche dell’Università di Padova Direttore del Dipartimento di Epatologia Azienda Università di Padova
Agostino Colli	Gastroenterologo. Dipartimento di Medicina trasfusionale ed ematologia. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Massimiliano Conforti	Rappresentante dei pazienti. Vice-presidente EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato)
Vincenzo Dadduzio	Oncologo medico. UOC Oncologia Medica – P.O. “Mons. A.R.Dimiccoli” Barletta
Bruno Daniele	Oncologo medico. Direttore UOC Oncologia, Ospedale del Mare – Napoli
Francesco Dionisi	Radioterapista Oncologo. UO Radioterapia Oncologica Dipartimento Ricerca e Tecnologie Avanzate IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma.
Fabio Farinati	Gastroenterologo. Direttore Dip. Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche. Direttore UOC Gastroenterologia, Azienda Ospedale Università di Padova, Dipartimento Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Padova
Ivan Gardini	Rappresentante dei pazienti. Presidente EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato)

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Edoardo Giovanni Giannini	Gastroenterologo. Clinica Gastroenterologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.
Rita Golfieri	Radiologo. Professore Associato di Radiologia, Alma Mater Studiorum Direttore U.O. Radiologia Universitaria (Pad 1,2) Direttore Dipartimento delle Radiologie U.O. Radiologia Universitaria; Direttore Dipartimento delle Radiologie IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna
Maria Guido	Anatomo patologo. Professoressa Ordinaria Anatomia Patologica Dipartimento di Medicina- DIMED Università di Padova Direttrice UOC Anatomia Patologica ULSS 2 Treviso
Andrea Mega	Gastroenterologo. Direttore Struttura Semplice Ambulatorio di Epatologia e Trapianti di fegato. Reparto di Gastroenterologia. Ospedale di Bolzano
Fabio Piscaglia	Internista. Unità Operativa di Medicina Interna, Malattie Epatobiliari e Immunoallergologiche IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna
Lorenza Rimassa	Oncologo Medico. Professore Associato di Oncologia Medica Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Pieve Emanuele (Milano); IRCCS Humanitas Research Hospital, Humanitas Cancer Center, Rozzano (Milano)
Laura Romanini	Medico Radiologo. Direttore UOC Radiologia ASST Cremona Professore a contratto presso Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica (DSMC) e TRMIR - Università degli Studi di Brescia
Anna Pecorelli	Radiologo. Dipartimento di Radiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Rodolfo Sacco	Gastroenterologo. Direttore Struttura Complessa Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Foggia Coordinatore Nazionale Commissione Epatologica A.I.G.O. (Associazione Nazionale Gastroenterologi Ospedalieri) Segretario Nazionale C.L.E.O. (Club Epatologi Ospedalieri)
Marta Scorsetti	Radioterapista oncologo. Direttore Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia Istituto Clinico Humanitas. Professore ordinario di Diagnostica per immagini e Radioterapia Humanitas University

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Franco Trevisani	Gastroenterologo. Medicina Interna Alma Mater Studiorum - Università di Bologna Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Luca Viganò	Chirurgo Generale ed Epatobiliare. Chirurgia mini-invasiva generale e oncologica, Unità epatobiliare, Ospedale Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italia. Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano
Alessandro Vitale	Chirurgo generale. Professore associato, Università di Padova Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Unità Operativa Complessa Chirurgia Generale 2 Epatobilio-pancreatica e Trapianti di Fegato. Azienda Ospedaliera Università di Padova

Gruppo Metodologico

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Ricerca bibliografica

Revisori esterni

Gianluca Masi	Direttore UOC Oncologia Medica 2 Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa
Francesco Fiore	Direttore SC Radiologia Interventistica, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
Luigi Maria Terracciano	Direttore della Divisione di Anatomia Patologica, Humanitas University Hospital, Milano
Cesare Guida	Direttore UOC Radioterapia, Ospedale del Mare, Napoli
Matteo Cescon	Professore ordinario di chirurgia e direttore della UOC Chirurgia epatobiliare e dei trapianti dell'IRCCS Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Salvatore	Direttore del Dipartimento per la cura e lo studio delle patologie addominali IRCCS – ISMETT UPMCI. Responsabile Unità
Gruttadauria	chirurgia addominale e dei trapianti addominali IRCCS – ISMETT UPMCI Palermo
Massimo Alberto	Gastroenterologo presso la UOC di Gastroenterologia ed epatologia, Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale Maggiore,
Iavarone	Policlinico di Milano

Finanziamento

Questa Linea Guida (LG) è stata prodotta nell'ambito del progetto finanziato prevalentemente dalle società scientifiche Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) con un contributo economico anche da parte della Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri (AIGO), Associazione Italiana di Radiologia e Oncologia Medica (AIRO), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM) e Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). Altre società scientifiche, quali Associazione Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica (AICEP), Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citologia Diagnostica (SIAPeC-IAP) e l'Associazione dei Pazienti con epatite e malattie del fegato (EpaC) hanno fornito esclusivamente un contributo culturale alla stesura delle Linee Guida attraverso i loro rappresentanti.

Indice

1. Scopo e obiettivi della linea guida.....	pag. 9
2. Elenco raccomandazioni.....	pag. 10
3. Metodologia.....	pag. 17
4. Introduzione su HCC in pazienti con cirrosi epatica.....	pag. 22
5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida	
Multidisciplinarietà	
5.1 Nei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) è indicata la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rispetto a quella effettuata da un singolo esperto?.....	pag. 24
Terapia chirurgica (resezione)	
5.2 Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo è indicata la resezione epatica rispetto al trattamento mediante termoablazione?.....	pag. 30
5.3 Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica è indicata rispetto alla chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)?.....	pag. 43
5.4 Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica la resezione epatica è indicata rispetto alla terapia sistemica?.....	pag. 51
Terapia chirurgica (trapianto)	
5.5 Nei pazienti cirrotici con HCC candidabili al trapianto di fegato è indicata la selezione secondo il criterio del “beneficio del trapianto” rispetto ad altri criteri?.....	pag. 60
5.6 Nei pazienti cirrotici senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, è indicato il trapianto di fegato rispetto ai trattamenti alternativi (resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche)?.....	pag. 68
5.7 Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all’interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato “in prima linea”, resezione o termoablazione), è indicata la resezione o termoablazione seguita da trapianto in caso di recidiva/progressione (trapianto “di salvataggio”) rispetto al trapianto proposto in prima linea?.....	pag. 79
5.8 Nei pazienti con HCC oltre i criteri di trapiantabilità adottati dal centro trapianti è indicata la procedura di “downstaging” seguita da trapianto rispetto ai trattamenti disponibili senza trapianto?.....	pag. 90
Terapia ablativa	
5.9 Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile è indicato il trattamento combinato di ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa rispetto alla sola ablazione?.....	pag. 101
Trattamenti transarteriosi singoli e combinati	
5.10 Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica è indicata la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) con DC-beads rispetto alla TACE convenzionale?.....	pag. 108
5.11 Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo è indicato il trattamento con TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE?.....	pag. 115
5.12 Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh A, affetti da HCC singolo ≤7 cm o multifocale non resecabile e senza ascite, senza invasione portale ed estensione extraepatica, è indicata la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)?.....	pag. 121
Radioterapia esterna	
5.13 Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, è indicato il trattamento con radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative?.....	pag. 129

Terapia sistemica

- 5.14 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicata la terapia sistemica con Sorafenib/Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?.....pag. 135
- 5.15 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicato un trattamento con Lenvatinib rispetto a Sorafenib?.....pag. 150
- 5.16 Nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio intermedio o avanzato, non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale, è indicato l'utilizzo di Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?.....pag. 161
- 5.17 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib, è indicato il trattamento di seconda linea con Regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto?.....pag. 169
- 5.18 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, in progressione durante il trattamento o intolleranti al Sorafenib, e anche dopo un'eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con Cabozantinib rispetto alla migliore terapia di supporto?.....pag. 181
- 5.19 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, trattati con una prima linea con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, è indicato il trattamento con Ramucirumab rispetto alla migliore terapia di supporto?.....pag. 191
- 5.20 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, è indicata la combinazione Atezolizumab + Bevacizumab impiegata come terapia sistemica di prima linea rispetto al Sorafenib?.....pag. 199

Appendici

- A. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q1.....pag. 206
- B. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q2.....pag. 221
- C. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q3.....pag. 257
- D. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q4.....pag. 282
- E. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q6.....pag. 301
- F. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q7.....pag. 327
- G. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q8.....pag. 351
- H. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q9.....pag. 372
- I. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q10.....pag. 390
- J. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q11.....pag. 408
- K. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q12.....pag. 429
- L. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q13.....pag. 449
- M. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q14.....pag. 479
- N. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q15.....pag. 505
- O. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q16.....pag. 524
- P. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q17.....pag. 541
- Q. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q18.....pag. 560
- R. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q19.....pag. 577
- S. EtD;Strategie di ricerca e PRISMA flow Q20.....pag. 595
- T. Revisione esterna.....pag. 612
- U. Conflitti di interesse.....pag. 618

1. Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle raccomandazioni multi societarie sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sulle migliori prove di efficacia per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori e per i singoli operatori sanitari.

Quali interventi affronta questo documento

Questo documento sottolinea preliminarmente la fondamentale importanza dell’approccio multidisciplinare al paziente con HCC, in considerazione della frequente concomitanza di due patologie ugualmente importanti (il cancro e la cirrosi) e della varietà di approcci terapeutici da applicare nel corso della storia naturale della malattia, in relazione allo stadio del tumore, alla funzione epatica e alle condizioni generali del paziente. In particolare, questo documento analizza indicazioni e risultati degli interventi locoregionali curativi (trapianto di fegato, resezione epatica, ablazione percutanea) e palliativi (chemioembolizzazione, radioembolizzazione, radioterapia) e delle terapie sistemiche (farmaci a bersaglio molecolare e immunoterapia) contestualizzandone l’impiego in relazione alla stadiazione della neoplasia e alla funzione epatica e sulla base delle evidenze della letteratura scientifica.

2. Elenco raccomandazioni

Multidisciplinarietà

Quesito n. 1. Nei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) è indicata la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rispetto a quella effettuata da un singolo esperto?

Raccomandazione clinica: Per i pazienti con epatocarcinoma il panel raccomanda che la valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico sia effettuata da parte di un team multidisciplinare di esperti piuttosto che da un singolo esperto

Certezza nelle prove: moderata.

Forza della raccomandazione: Forte a favore della gestione multidisciplinare.

Terapia chirurgica (resezione)

Quesito n. 2. Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo è indicata la resezione epatica rispetto al trattamento mediante termoablazione?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo, il panel suggerisce di preferire la resezione epatica rispetto alla termoablazione, tranne che per i pazienti con HCC ≤ 2 cm, nei quali suggerisce la termoablazione.

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore della resezione.

Quesito n. 3. Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica è indicata rispetto alla chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC multinodulare, il panel raccomanda la resezione epatica rispetto alla TACE.

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Forte a favore della resezione

Quesito n. 4. Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica la resezione epatica è indicata rispetto alla terapia sistemica?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica macroscopica, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica rispetto a una terapia sistemica a base di Sorafenib.

Certezza nelle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore della resezione

Terapia chirurgica (trapianto)

Quesito n. 5. Nei pazienti cirrotici con HCC candidabili al trapianto di fegato è indicata la selezione secondo il criterio del “beneficio del trapianto” rispetto ad altri criteri?

Indicazione di buona pratica clinica: Il panel ritiene che per la selezione dei pazienti candidabili al trapianto andrebbe utilizzato il criterio del “beneficio del trapianto” piuttosto che il criterio della “utilità del trapianto”

Quesito n. 6. Nei pazienti cirrotici senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, è indicato il trapianto di fegato rispetto ai trattamenti alternativi (resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche)?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti cirrotici con HCC, senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, il panel raccomanda di prendere in considerazione il trapianto di fegato piuttosto che trattamenti alternativi (resezione, trattamenti locoregionali e trattamenti sistemici).

Certezza nelle prove: trapianto verso resezione: moderata; trapianto verso terapie alternative: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Forte a favore del trapianto

Quesito n. 7. Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato “in prima linea”, resezione o termoablazione), è indicata la resezione o termoablazione seguita da trapianto in caso di recidiva/progressione (trapianto “di salvataggio”) rispetto al trapianto proposto in prima linea?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale,

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica o termoblazione seguita, in caso di recidiva neoplastica, da trapianto "di salvataggio" rispetto al trapianto in prima linea.

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore della resezione epatica o termoblazione seguita da trapianto "di salvataggio" in caso di recidiva

Quesito n. 8. Nei pazienti con HCC oltre i criteri di trapiantabilità adottati dal centro trapianti è indicata la procedura di "downstaging" seguita da trapianto rispetto ai trattamenti disponibili senza trapianto?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità adottati dal centro trapianti, il panel raccomanda la procedura di *downstaging* per cercare di ricondurre il paziente a una potenziale candidabilità al trapianto di fegato rispetto alle altre terapie disponibili senza trapianto.

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Forte a favore del trapianto

Terapia ablativa

Quesito n. 9. Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile è indicato il trattamento combinato di ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa rispetto alla sola ablazione?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con cirrosi compensata e singolo HCC di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile il panel suggerisce di non utilizzare il trattamento combinato terapia intrarteriosa e ablazione percutanea rispetto alla sola ablazione.

Certezza nelle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore del trattamento combinato

Trattamenti transarteriosi singoli e combinati

Quesito n. 10. Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica è indicata la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) con DC-beads rispetto alla TACE convenzionale?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica, il panel suggerisce di usare la TACE con DC-beads o la TACE convenzionale sulla base della disponibilità locale del trattamento.

Certezza nelle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata di equivalenza

Quesito n. 11. Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo è indicato il trattamento con TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo il panel suggerisce il trattamento TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di TACE seguito da radioterapia

Quesito n. 12. Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh A, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e in assenza di ascite, invasione portale ed estensione extraepatica, è indicata la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto alla chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh A, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e in assenza di ascite, invasione portale ed estensione extraepatica, il panel suggerisce di non effettuare la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto alla chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)

Certezza nelle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore di TARE

Radioterapia esterna

Quesito n. 13. Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, è indicato il trattamento con radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, il panel suggerisce di utilizzare la radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative (TACE, TARE o sistemiche).

Certezza nelle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di radioterapia

Terapia sistemica

Quesito n. 14. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali terapie abbiano fallito), è indicata la terapia sistemica con Sorafenib/Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

Raccomandazione clinica: Per i pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) il panel raccomanda l'utilizzo della terapia con Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla sola terapia di supporto.

Certezza nelle prove: Sorafenib: alta; Lenvatinib: moderata.

Forza della raccomandazione: Forte a favore di terapia sistemica

Quesito n. 15. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale, è indicato un trattamento con Lenvatinib rispetto a Sorafenib?

Raccomandazione clinica: Per i pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) il panel suggerisce di utilizzare il Sorafenib o il Lenvatinib in base alla disponibilità del farmaco.

Certezza nelle prove: moderata.

Forza della raccomandazione: Condizionata di equivalenza

Quesito n. 16. Nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a trattamento loco-regionale, è indicato l'utilizzo di Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti in classe B Child-Pugh e con HCC in stadio intermedio o avanzato non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale il panel suggerisce di non utilizzare Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto.

Certezza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore di Sorafenib o Lenvatinib

Quesito n. 17. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib e che abbiano tollerato questo trattamento, è indicato il trattamento di seconda linea con Regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto?

Raccomandazione clinica: Per pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib e che abbiano tollerato questo trattamento, il panel suggerisce di utilizzare Regorafenib in aggiunta alla terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto.

Certezza nelle prove: moderata.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di regorafenib

Quesito n. 18. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, in progressione durante o intolleranti al Sorafenib, e anche dopo un'eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con Cabozantinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti in classe A di Child-Pugh e HCC avanzato o HCC intermedio non candidabili a trattamento loco-regionale (o nei quali tale approccio abbia fallito), pretrattati con Sorafenib e anche dopo un'eventuale ulteriore linea di terapia, in progressione di malattia, il panel suggerisce di utilizzare il trattamento con Cabozantinib.

Certezza nelle prove: moderata.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di Cabozantinib

Quesito n. 19. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, trattati in prima linea con Sorafenib e con alfa-feto proteina \geq 400 ng/ml è indicato il trattamento con Ramucirumab rispetto alla migliore terapia di supporto?

Raccomandazione clinica: Per pazienti in classe A di Child-Pugh, trattati con una prima linea di trattamento con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, il panel suggerisce di considerare il Ramucirumab in aggiunta a terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto.

Certeza nelle prove: bassa.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di Ramucirumab

Quesito n. 20. Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, è indicata la combinazione Atezolizumab + Bevacizumab come terapia sistemica di prima linea rispetto al Sorafenib?

Raccomandazione clinica: In pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionali, il panel suggerisce di utilizzare Atezolizumab + Bevacizumab come terapia sistemica di prima linea.

Certeza nelle prove: sopravvivenza: alta.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore di Atezolizumab + Bevacizumab

3. Metodologia

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l'acronimo **PICO (Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome)** e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2011, Guyatt et al. 2008):

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l'importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Punteggio (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* (ultimo aggiornamento a luglio 2022), volta a individuare: 1) le revisioni sistematiche o gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, 2) gli studi sui costi e la valutazione costo-efficacia, 3) gli studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti, alla accettabilità, fattibilità ed equità dei trattamenti.

Valutazione della qualità delle prove

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*, imprecisione, inconsistenza, *indirectness*, *bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduatoria della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	Risultati poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	Dati esaminati totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come “critici” o “importanti”.

Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come “forti” o “condizionate” (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

- Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione “forte a favore”)
- Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione “condizionata a favore”)
- Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “condizionata a sfavore”)
- Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “forte a sfavore”).

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Revisione esterna del documento

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto. Sulla base dell'esperienza, pratica clinica e di pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione, sono stati identificati un epatologo, un oncologo, due chirurghi, un radiologo, un anatomopatologo, un radiologo interventista e un anatomo-patologo.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede 4 affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione. Ogni valutatore è stato chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”.

Le 4 affermazioni erano:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
 2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
 3. La forza della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
 4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
- Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti i valutatori hanno facoltà di aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione di nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

Applicabilità

Le raccomandazioni sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche sul trattamento dell'HCC in pazienti con cirrosi epatica.

Implicazioni sulle risorse

Per le presenti raccomandazioni è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse.

Indicatori per il monitoraggio

Il panel inter-societario intende monitorare i seguenti indicatori operativi

- 1) Percentuale di pazienti con HCC discussi nel gruppo multidisciplinare
- 2) Percentuale di pazienti con HCC nei quali viene rispettata l'indicazione terapeutica fornita dal gruppo multidisciplinare
- 3) Percentuale di pazienti con HCC senza controindicazioni alla resezione epatica che vengono avviati a tale terapia
- 4) Percentuale di pazienti con HCC resecato con margini negativi
- 5) Percentuale di pazienti con HCC senza controindicazioni al trapianto di fegato che vengono valutati per tale terapia in collaborazione con un centro trapianti
- 6) Percentuale di pazienti che presentano una recidiva locale (area adiacente al tumore trattato) dopo terapia ablativa percutanea
- 7) Percentuale di pazienti con HCC che sviluppano scompenso clinico (ascite, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, ittero, emorragia correlata a ipertensione portale) entro 30 giorni da un trattamento locoregionale o di resezione epatica
- 8) Percentuale di pazienti con HCC in classe Child-Pugh A non candidabili a trapianto di fegato, resezione epatica o terapie locoregionali che ricevono una terapia sistemica
- 9) Percentuale di pazienti con HCC in classe Child-Pugh A in progressione dopo trattamenti locoregionali che ricevono una terapia sistemica
- 10) Percentuale di pazienti con HCC in classe Child-Pugh A candidati a terapia sistemica che ricevono in prima linea immunoterapia

Ente finanziatore

Le società scientifiche AISF, AIOM, AIGO, AIRO, SIC, SIGE, SIRM e SITO hanno finanziato la realizzazione del documento supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

delle prove secondo metodo GRADE, effettuata dal gruppo metodologico dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano. Pertanto, le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea Guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse.

I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che in esame.

4. Introduzione -HCC in pazienti con cirrosi epatica

L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta una delle principali cause di morte per patologia oncologica anche in Italia e, trattandosi di una neoplasia con alcuni elementi peculiari che la distinguono dalla maggior parte dei tumori solidi, la sua gestione terapeutica risulta estremamente complessa.

In primo luogo, la maggior parte degli HCC si sviluppa nel contesto di un fegato cirrotico e, quindi, la prognosi di questi pazienti dipende non solo dallo stadio del tumore ma anche dalla funzione epatica residua. In aggiunta, la presenza e la severità della cirrosi (insieme con le comorbidità frequentemente osservabili in tali pazienti) condizionano fortemente la scelta terapeutica. Inoltre, i trattamenti per la patologia epatica sottostante (antivirali, azioni volte a modificare lo stile di vita del paziente in caso di epatopatia dovuta ad abuso alcolico o disfunzioni metaboliche) giocano un ruolo non secondario nella prognosi. Infine, la disponibilità di numerosi trattamenti (trapianto di fegato, resezione epatica, ablazione percutanea/laparoscopica, diversi tipi di trattamenti transarteriosi, radioterapia stereotassica e diversi tipi di terapie sistemiche), che trovano la loro indicazione in momenti evolutivi diversi della neoplasia e che sono di competenza di specialisti diversi, rende indispensabile la discussione del paziente in un ambito multidisciplinare che comprenda competenze epatologiche, oncologiche, chirurgiche, radiologiche e anatomo-patologiche.

La discussione multidisciplinare è particolarmente necessaria nei pazienti con HCC in stadio intermedio (tumore multinodulare localizzato al fegato e con funzione epatica buona) o localmente avanzato (invasione vascolare intraepatica), che possono essere trattati con approcci che vanno dal trapianto di fegato alla terapia sistemica, in considerazione dell'ampia variabilità del grado di diffusione intraepatica della neoplasia. Se non discussi in ambito multidisciplinare, questi pazienti ricevono una terapia basata sulla esperienza di un singolo operatore e sulle opzioni terapeutiche disponibili nel singolo centro (che potrebbero non comprendere l'intero armamentario terapeutico disponibile per l'HCC), con un elevato rischio di incorrere in un "sovra-trattamento" o in un "sotto-trattamento", precludendo loro la terapia maggiormente appropriata su base personalizzata.

Per questi motivi, è con grande soddisfazione che presentiamo queste linee guida sulla gestione clinica dell'HCC, redatte con il contributo dei rappresentanti dell'Associazione dei pazienti affetti da patologia epatica e delle Società Scientifiche coinvolte nella gestione dei pazienti con HCC, che desideriamo ringraziare per il proficuo contributo dato alla loro stesura e per il tempo sottratto alle numerose attività cliniche e scientifiche che ci impegnano quotidianamente.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Questa versione delle linee guida inter-societarie per la gestione clinica dell'HCC si focalizza sulla gestione terapeutica del paziente con cirrosi epatica, in quanto questo tumore compare nel contesto di un fegato cirrotico in oltre il 90% dei casi.

Il lettore troverà in esse le raccomandazioni terapeutiche per i pazienti con HCC nei vari stadi della neoplasia, adeguatamente motivate sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, la cui applicazione non potrà che migliorarne ulteriormente l'assistenza e la prognosi di questa malattia.

Da ultimo, segnaliamo che la tumultuosa crescita delle conoscenze patogenetiche e delle esperienze terapeutiche nell'ambito dell'HCC a cui stiamo assistendo negli ultimi anni rende mandatoria la revisione, a cadenza ravvicinata, di ogni raccomandazione oggi fornita, nonché un ampliamento degli argomenti affrontati comprendente prevenzione primaria e secondaria, diagnosi del tumore e sua gestione nel paziente senza cirrosi.

5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida

Multidisciplinarietà

Quesito n.1 *Nei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) è indicata la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rispetto a quella effettuata da un singolo esperto?*

P (partecipanti): pazienti con epatocarcinoma

I (intervento): gestione da parte di gruppo multidisciplinare

C (comparatore): assenza di gestione multidisciplinare

O (esiti): sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione/recidiva, qualità della vita

Raccomandazione

Per i pazienti con HCC il panel raccomanda che la valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico sia effettuata da un team multidisciplinare piuttosto che da un singolo esperto.

Considerazioni pe l'implementazione

Il panel sottolinea che sia necessario che le strutture allochino le risorse di personale e ri-organizzino la distribuzione dei carichi di lavoro del personale in modo da poter permettere la partecipazione regolare dei professionisti alle riunioni del team.

Il panel ritiene inoltre che sia necessario che le strutture si dotino delle risorse tecnologiche necessarie per poter condurre le riunioni del team anche in modalità da remoto.

Le figure professionali che dovrebbero essere regolarmente presenti all'interno del team multidisciplinare sono: epatologo, chirurgo del fegato, chirurgo trapiantatore, radiologo interventista, radiologo diagnosta, oncologo, radioterapista, patologo. Altre figure professionali che possono utilmente fare parte del team sono: medico nucleare, palliativista e psicologo.

Forza della raccomandazione

Forte a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

La gestione del paziente con HCC coinvolge molteplici figure professionali specialistiche, quali l'epatologo, il radiologo, il patologo, il chirurgo, il chirurgo trapiantatore, l'oncologo, il radioterapista, nonché infermieri ed esperti

di cure palliative (1). L'epatologo rappresenta la figura di riferimento e collegamento fra esse, in tutte le fasi della storia clinica del paziente (2), mentre gli altri componenti del gruppo gestionale assumono, di volta in volta, ruoli operativi fondamentali, a seconda dello stadio del tumore e della scelta terapeutica condivisa.

In effetti, per questo tumore sussistono due peculiari elementi di complessità gestionale che suggeriscono questa strategia (3-4): 1) nella quasi totalità dei casi l'HCC si associa alla presenza di una epatopatia cronica, più frequentemente una cirrosi epatica (oltre 90% dei casi), patologia che di per sé influenza la decisione terapeutica e la sopravvivenza del paziente, e la cui gestione richiede conoscenze specialistiche; 2) sono oggi disponibili numerose modalità di terapia, fra le quali, unico caso fra tutti i tumori solidi, vi è anche il trapianto di fegato.

L'obiettivo di un approccio multidisciplinare è quindi quello di migliorare i risultati clinici nel singolo paziente attraverso una valutazione che tenga conto delle migliori opportunità terapeutiche. Per quanto i gruppi multidisciplinari siano sempre più diffusi, particolarmente nei centri di riferimento, le evidenze disponibili che dimostrino che l'approccio multidisciplinare migliora la prognosi dei pazienti con HCC restano relativamente deboli, derivando da studi retrospettivi e di comparazione con gruppi di controllo storici (5).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 30 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 623 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 28 studi come potenzialmente eleggibili, di cui 14 suggeriti dal Panel. Di essi, 21 sono stati esclusi. Sono stati quindi inclusi 7 studi con gruppo di controllo e analisi aggiustata per fattori di confondimento (6-12). Si tratta di studi retrospettivi, 3 con controlli storici e 4 con controlli contemporanei.

In totale, i partecipanti sono risultati essere 12063, tutti con diagnosi di HCC trattato presso il centro di conduzione dello studio.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

Uno studio include solo pazienti trattati con Sorafenib (7). Per tutti gli studi, il gruppo di controllo è costituito da pazienti non seguiti da un team multidisciplinare (MDT).

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

La composizione del MDT negli studi considerati comprendeva: epatologo, chirurgo oncologo, radiologo interventista, oncologo medico, (specialista in terapia palliativa, patologo, internista).

I fattori di confondimento considerati nelle analisi aggiustate erano: età sesso, etnia, stadio (BCLC, invasione vascolare, metastasi, numero noduli, dimensione tumore) classe di Child-Pugh, punteggio MELD, alfa-fetoproteina basale comorbidità e trattamento ricevuto.

Risultati

È stata considerata solo la mortalità globale, in quanto i dati relativi agli altri esiti riportati negli studi non erano stati aggiustati per le modalità di trattamento ricevuto. Durata follow up: da 1 a 5 anni.

Gli studi hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità a favore dei pazienti gestiti dal MDT rispetto a coloro che non aveva ricevuto questa opportunità (HR 0.55, IC 95% 0.38-0.80).

Uno studio ha effettuato un'analisi aggiustata per i fattori confondenti, ma non riportava il risultato numerico. Tuttavia, gli autori riportano che “la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rimane un predittore indipendente di sopravvivenza nell'analisi multivariata, anche dopo stratificazione dei pazienti per stadio del tumore alla presentazione”.

Nessuno studio ha analizzato gli esiti relativi agli effetti indesiderabili

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata moderata, in quanto i risultati derivano da studi osservazionali che aggiustano le analisi per i principali fattori di confondimento. È stato effettuato un “upgrade” per dimensione dell'effetto.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Non è stata reperita in letteratura alcuna evidenza rilevante.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio = 9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (istituzione del MDT).

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 74 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ha ritenuto che i costi, derivanti dalla necessità da parte degli esperti di dedicare ore di lavoro aggiuntive alle riunioni periodiche del team multidisciplinare, siano moderati.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Non è stata trovata in letteratura alcuna evidenza rilevante.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Non è stata trovata in letteratura alcuna evidenza rilevante.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente aumentata in quanto tutti i pazienti sono valutati con la stessa procedura. Inoltre, la valutazione da parte di un MDT consente di ridurre la soggettività e la variabilità delle decisioni diagnostiche e terapeutiche, offrendo paritariamente ai pazienti l'opzione terapeutica ritenuta più appropriata dai componenti del MDT fra tutte quelle possibili per l'HCC.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Non è stata trovata in letteratura alcuna evidenza rilevante.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi che offre in termini di accuratezza della valutazione e della scelta dell'iter diagnostico e terapeutico. Il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente accettabile anche per gli operatori, stante la possibilità di condividere la responsabilità delle scelte terapeutiche soprattutto per i casi complessi e di affinare e aggiornare le proprie capacità professionali.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 1° giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Non è stata trovata in letteratura alcuna evidenza rilevante.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente fattibile, grazie anche allo sviluppo delle tecnologie che consentono di condurre incontri da remoto, sviluppo notevolmente velocizzatosi nel corso della pandemia da COVID-

19.

Bibliografia

1. Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(3):159-69.
2. Cabibbo G, Aghemo A, Lai Q, et al. Optimizing systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: the key role of liver function. *Dig Liver Dis.* 2022;54(4):452-460.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
4. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;67(1):65-71.
5. Byrd K, Alqahtani S, Yopp AC, et al. Role of multidisciplinary care in the management of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2021;41(1):1-8.
6. Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma improves access to therapy and patient survival. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(9):845-849.
7. Casadei Gardini A, Scarpi E, Foschi FG, et al. Impact of physician experience and multidisciplinary team on clinical outcome in patients receiving Sorafenib. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):e76-e78.
8. Duinink G, Lopez-Aguilar AG, Lee RM, et al. Optimizing cancer care for hepatocellular carcinoma at a safety-net hospital: The value of a multidisciplinary disease management team. *J Surg Oncol.* 2019;120(8):1365-1370.
9. Gaba RC, Kallwitz ER, Parvinian A, et al. Imaging surveillance and multidisciplinary review improves curative therapy access and survival in HCC patients. *Ann Hepatol.* 2013;12(5):766-73.
10. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1954-1964.
11. Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210730.
12. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1287-95.

Terapia chirurgica (resezione)

Quesito n.2 *Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo è indicata la resezione epatica rispetto al trattamento mediante termoablazione?*

P (partecipanti): Pazienti cirrotici con HCC singolo e in classe A di Child-Pugh

I (intervento): Resezione epatica

C (comparatore): Termoablazione

O (esiti): Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da recidiva; recidiva locale; qualunque complicanza; complicanze maggiori.

Analisi di sottogruppo per soggetti con nodulo ≤ 2 cm, ≤ 3 cm, >3 cm.

Raccomandazione

Per i pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica rispetto alla termoablazione, tranne che per quelli con HCC ≤ 2 cm, per i quali suggerisce la termoablazione.

Giustificazione

Rispetto alla termoablazione, la resezione epatica garantisce ai pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo >2 cm un minor rischio di recidiva locale e una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni. Tali vantaggi giustificano la resezione nonostante il maggior rischio di complicanze post-trattamento rispetto alla termoablazione.

Considerazioni per i sottogruppi

I vantaggi a lungo termine della resezione rispetto alla termoablazione non sono confermati nel sottogruppo di pazienti con HCC singolo ≤ 2 cm. In questo sottogruppo, i due trattamenti possono essere considerati oncologicamente equivalenti. Tuttavia, considerato il minor rischio di complicanze post-trattamento e la migliore costo-efficacia, per il trattamento curativo dell'HCC ≤ 2 cm è da preferirsi la termoablazione ogniqualvolta il tumore sia chiaramente identificabile e adeguatamente approcciabile.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

La gestione del paziente cirrotico con HCC singolo e funzionalità epatica preservata (classe A di Child-Pugh) è di primaria importanza in quanto riguarda i soggetti che potenzialmente hanno il maggior beneficio da un trattamento radicale, in particolare nel caso di tumori di piccole dimensioni (1-6). Pur rimanendo il trapianto di fegato il trattamento ideale per tutti i pazienti cirrotici con HCC, la disponibilità limitata di organi da trapiantare e l'efficacia delle alternative terapeutiche al trapianto hanno portato a considerare anche la chirurgia resettiva e la termoablazione come opzioni da considerare in prima istanza in questi pazienti (1-6).

Sebbene la chirurgia resettiva sia stata a lungo il trattamento di scelta, la termoablazione, eseguita sia con radiofrequenze sia con micro-onde, ha ottenuto un'ampia utilizzazione grazie alla minore invasività e minor rischio di complicanze, a un'elevata riproducibilità e a un'adeguata efficacia oncologica (7-9). I risultati delle due procedure (resezione e termoablazione) risentono però di alcuni elementi che devono essere valutati correttamente in ambito multidisciplinare, quali, in primis, il diametro del tumore e la sua sede (superficiale/profonda, rapporto con organi cavi adiacenti, rapporto con strutture vascolo-biliari intraepatiche) (10-17). Inoltre, la fattibilità della termoablazione deve tener conto della visibilità del nodulo all'ecografia, mentre quella della resezione non può prescindere dalla presenza di condizioni generali (per comorbidità e fragilità) del paziente che gli permettano di superare lo stress chirurgico.

La scelta "personalizzata" del trattamento è fondamentale per garantire al paziente il miglior trattamento possibile in termini di rischio/beneficio, combinando la minimizzazione dei rischi peri-procedura con la massimizzazione dei benefici prognostici in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 11 maggio 2021, senza limitazioni di lingua, includendo solo studi randomizzati e controllati e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 903 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati infine inclusi 6 studi.

Inoltre, è stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dal 1° gennaio 2018 al 19 novembre 2021, senza limitazioni di lingua, includendo solo studi osservazionali. Dopo la

rimozione dei duplicati, la strategia di ricerca ha identificato 911 documenti fra i quali sono anche compresi 28 studi osservazionali proposti da un membro del panel esperto relativamente al quesito in oggetto. Sono stati inclusi solo gli studi con aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del Propensity Score Matching. Sono stati letti in estenso come potenzialmente eleggibili 24 studi, 3 dei quali sono stati esclusi. Sono stati considerati anche studi sul trattamento di HCC singoli e multipli, a patto che almeno il 75% della popolazione analizzata avesse un nodulo singolo.

Al termine della valutazione, sono stati inclusi nell'analisi 27 studi, 6 RCT (11-16) e 21 studi osservazionali (17-37). I fattori di confondimento più frequentemente considerati nelle analisi aggiustate erano: età, sesso, eziologia della cirrosi, condizioni del paziente (es. ASA score, Performance status, comorbidità), funzionalità epatica (es. Bilirubina totale, INR, MELD score, ALBI grade), presenza di ipertensione portale, dimensioni dell'HCC e AFP.

Non è stata eseguita una stratificazione dei risultati per tipologia di termoablazione, con radiofrequenza o con microonde.

Gli studi randomizzati hanno complessivamente arruolato 960 pazienti, di cui 473 trattati con termoablazione e i restanti 487 con resezione epatica. L'età media dei pazienti arruolati era di 53.5 anni e il 79% di essi risulta essere di sesso maschile. L'80% dei pazienti inclusi apparteneva alla classe A di Child-Pugh.

Gli studi osservazionali hanno arruolato 7306 pazienti in totale, di cui 3800 trattati con termoablazione e i restanti 3506 con resezione epatica. L'età media dei pazienti arruolati era di 65 anni e il 72% di essi risultava essere di sesso maschile. L'85% dei pazienti inclusi apparteneva alla classe A di Child-Pugh.

Tra gli studi randomizzati, 5 includevano pazienti con dimensioni del nodulo fino a 5 cm. Di questi, uno studio effettuava analisi di sottogruppo per noduli ≤ 3 cm e > 3 cm, un altro studio effettuava analisi di sottogruppo per noduli ≤ 2 cm e > 3 cm e un ulteriore studio includeva solo pazienti con noduli fino a 3 cm.

Tra gli studi osservazionali, 6 includevano pazienti con noduli fino a 5 cm; di questi, due studi effettuavano sottoanalisi per noduli ≤ 3 cm e > 3 cm, 9 studi includevano solo pazienti con noduli ≤ 3 cm, 6 studi solo pazienti con noduli ≤ 2 cm e due studi hanno effettuato sottoanalisi per pazienti con noduli ≤ 2 cm.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale

Tutti i pazienti

Studi randomizzati: Gli studi non hanno dimostrato una differenza di sopravvivenza globale tra i pazienti sottoposti a resezione epatica e quelli sottoposti a termoablazione a distanza di 1 anno (RR 1.01, IC 95% 0.95-1.07, 5 studi, 841 pazienti), 3 anni (RR 1.02, IC 95% 0.93-1.12, 6 studi, 674 pazienti) e 5 anni (RR 0.99, IC 95% 0.86-1.14, 3 studi, 281 pazienti) dalla procedura. Un solo studio randomizzato (218 pazienti) ha analizzato la sopravvivenza globale a 10 anni e non riporta una differenza di sopravvivenza tra i due gruppi (RR 1.13, IC 95% 0.84-1.52).

Studi osservazionali: Gli studi osservazionali non riportano una differenza di sopravvivenza tra i due gruppi a 1 anno di follow-up (RR 0.99, IC 95% 0.98-1.01, 13 studi, 3921 pazienti), ma dimostrano un vantaggio di sopravvivenza a favore della chirurgia a 3 anni (80 vs 73%, RR 1.10, IC 95% 1.05-1.16, 16 studi, 4812 pazienti) e 5 anni (71 vs 60%, RR 1.20, IC 95% 1.09-1.33, 15 studi, 6200 pazienti). Quattro studi (1636 pazienti) hanno analizzato i risultati a 10 anni e non riportano una differenza significativa di sopravvivenza tra i due gruppi (RR 1.04, IC 95% 0.97-1.12).

Analisi di sottogruppo

Studi randomizzati: Uno studio ha analizzato 55 pazienti con HCC singolo ≤ 2 cm e non ha osservato differenze di sopravvivenza tra i due gruppi. Gli studi che hanno analizzato i pazienti con HCC ≤ 3 cm riportano risultati sovrapponibili con le due tecniche a 1 e 3 anni, ma una sopravvivenza superiore nel gruppo resezione a 5 anni (80 vs 64%, RR 1.25, IC 95% 1.02-1.52, due studi, 157 pazienti). Nei pazienti con HCC >3 cm, è stata riportata una sopravvivenza superiore nel gruppo chirurgia, seppur non significativa: a 3 anni, 86 vs 69% (RR 1.24, IC 95% 0.98-1.55, due studi, 152 pazienti); a 5 anni, 71 vs 61% (RR 1.17, IC 95% 0.87-1.56, due studi, 152 pazienti); a 10 anni, 57 vs 41% (RR 1.41, IC 95% 0.87-2.28, uno studio, 81 pazienti). La bassa numerosità della popolazione analizzata ha verosimilmente determinato il mancato raggiungimento della non significatività statistica del dato delle differenze osservate.

Studi osservazionali: Nel sottogruppo di pazienti con HCC ≤ 2 cm, non è stata osservata una differenza di sopravvivenza a 1 anno dalla procedura, mentre è stato riportato un vantaggio a favore della chirurgia a 3 anni (94 vs 87%, RR 1.08, IC 95% 1.02-1.15, 7 studi, 1195 pazienti) e 5 anni (83 vs 77%, RR 1.08, IC 95% 1.00-1.18, 7 studi, 2315 pazienti). La differenza di sopravvivenza non è stata confermata a 10 anni dal trattamento. La chirurgia è stata associata a una migliore sopravvivenza a 3 anni per gli HCC sia ≤ 3 cm (79 vs 72%, RR 1.09 IC 95% 1.02-1.17, 11 studi, 3697 pazienti) sia >3 cm (83 vs 67%, RR 1.24, IC 95% 1.00-1.53, 1 studio, 114 pazienti) e a 5 anni per gli HCC ≤ 3 cm (70 vs 61%, RR 1.16, IC 95% 1.04-1.29, 12 studi, 5455 pazienti). Non sono state riportate differenze a 5 anni per gli HCC >3 cm (1 studio, 88 pazienti) e a 10 anni per gli HCC ≤ 3 cm (3 studi, 1448 pazienti). Non sono disponibili analisi a 10 anni per gli HCC >3 cm.

Sopravvivenza libera da recidiva

Tutti i pazienti

Studi randomizzati: Gli studi non hanno dimostrato una differenza di sopravvivenza libera da recidiva tra la termoablazione e la resezione a 1 anno (5 studi, 841 pazienti) e 3 anni (6 studi, 904 pazienti), ma hanno dimostrato un vantaggio a favore della resezione a 5 anni (46 vs 31%, RR 1.46, IC 95% 1.13-1.90, 3 studi, 511 pazienti) e 10 anni (32 vs 18%, RR 1.75, 95% CI 1.08-2.83, 1 studio, 218 pazienti).

Studi osservazionali: Gli studi hanno dimostrato una migliore sopravvivenza libera da recidiva del gruppo resezione rispetto al gruppo termoablazione a tutti gli intervalli di follow-up analizzati (1 anno, 85 vs 68%, RR 1.24, IC 95% 1.12-1.38, 12 studi, 2031 pazienti; 3 anni, 67 vs 44%, RR 1.54, IC 95% 1.33-1.78, 15 studi, 2926 pazienti; 5 anni, 55 vs 32%, RR 1.71, IC 95% 1.41-2.07, 15 studi, 4546 pazienti; 10 anni, 40 vs 27%, RR 1.48, IC 95% 1.29-1.71, 4 studi, 1636 pazienti).

Analisi di sottogruppo

Studi randomizzati: Gli studi non hanno dimostrato differenza di sopravvivenza libera da recidiva tra i due gruppi (chirurgia/termoablazione) per i pazienti affetti da HCC ≤ 2 cm (uno studio, 55 pazienti) ed anche HCC ≤ 3 cm (due studi, 175 pazienti). Riguardo ai pazienti con HCC > 3 cm, è disponibile un solo studio (81 pazienti) che riporta sopravvivenze libere da malattie superiori nel gruppo resezione, non significative a 1, 3 e 5 anni (71% vs 59%, RR 1.20, IC 95% 0.86-1.68; 51 vs 44%, RR 1.17, IC 95% 0.72-1.88; 43 vs 31%, RR 1.37, IC 95% 0.75-2.52, rispettivamente) ma significative a 10 anni (37 vs 9%, RR 3.92, IC 95% 1.26-12.23). Anche in questo caso la bassa numerosità della popolazione analizzata ha verosimilmente impedito di raggiungere la significatività statistica per i risultati osservati a 1, 3 e 5 anni.

Studi osservazionali: Gli studi hanno dimostrato un vantaggio della chirurgia per tutti gli intervalli di tempo nel caso di HCC ≤ 3 cm (1 anno, 87 vs 70%, RR 1.25, IC 95% 1.07-1.46, 7 studi, 916 pazienti; 3 anni, 70% vs 46%, RR 1.53, 10 studi, 1811 pazienti; 5 anni, 53% vs 33%, RR 1.59, 12 studi, 3801 pazienti; a 10 anni, 41% vs 27%, RR 1.52, 3 studi, 1448 pazienti). Lo stesso vale per gli HCC > 3 cm (1 anno, 85% vs. 56%, RR 1.52, 1 studio, 114 pazienti; 3 anni, 49% vs 32%, RR 1.55, 1 studio, 114 pazienti; a 5 anni, 56% vs 32%, RR 1.76, 1 studio, 88 pazienti). Risultato analogo è stato ottenuto anche per gli HCC ≤ 2 cm (1 anno, 92% vs 76%, RR 1.22, 5 studi, 522 pazienti; 3 anni, 78% vs 53%, RR 1.48, 6 studi, 1107 pazienti; 5 anni, 59% vs 41%, RR 1.45, 7 studi, 2315 pazienti; 10 anni, 42% vs 28%, RR 1.49, 9 studi, 1148 pazienti).

Recidiva locale

Gli studi randomizzati hanno dimostrato un minore tasso di recidiva locale dopo chirurgia rispetto alla termoablazione (7% vs 13%, RR 0.51, IC 95% 0.31-0.83, 4 studi, 631 pazienti). Uno studio ha analizzato 120 pazienti con HCC singolo ≤ 3 cm osservando un minor tasso di recidiva locale nel gruppo chirurgia (2 vs 13%, RR 0.13, IC 95% 0.02-0.97). Nell'ambito degli studi randomizzati, non sono disponibili confronti per gli altri sottogruppi.

La riduzione della recidiva locale nel gruppo chirurgico è confermata dagli studi osservazionali, nella popolazione generale dei pazienti (8% vs 32%; RR 0.24, IC 95% 0.15-0.40, 9 studi, 1148 pazienti), nei pazienti con HCC ≤ 3 cm (8% vs 40%, RR 0.20, IC 95% 0.10-0.39, 7 studi, 778 pazienti) ed anche in quelli con HCC ≤ 2 cm (12% vs 59%, RR 0.20, IC 95% 0.10-0.38, 2 studi, 144 pazienti). Una singola serie di 88 pazienti ha considerato gli HCC >3 cm riportando un tasso di recidiva locale era del 2% dopo chirurgia vs 13% dopo termoablazione (RR 0.19, IC 95% 0.02-1.52).

Effetti indesiderabili

Qualunque complicanza, complicanze maggiori

Sia gli studi randomizzati quelli osservazionali riportano un maggiore tasso di complicanze globali dopo resezione rispetto alla termoablazione (25% vs 8%, RR 3.08, IC 95% 1.31-7.22, 4 studi randomizzati, 631 pazienti; 28% vs 18%, RR 1.60, IC 95% 1.31-1.96, 9 studi osservazionali, 1483 pazienti).

Restrungendo l'analisi alle complicanze maggiori, sia gli studi randomizzati (3 studi, 499 pazienti), sia gli studi osservazionali (6 studi, 1343 pazienti) riportano una maggiore frequenza nel gruppo chirurgico rispetto al gruppo termoablazione, differenza non significativa negli studi randomizzati (19% vs 4%, RR 5.05, IC 95% 0.66-38.78), ma significativa in quelli osservazionali (10% vs 3%, RR 3.07, IC 95% 1.79-5.25).

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata bassa in base alle seguenti considerazioni:

- la certezza delle prove che deriva dagli studi randomizzati varia da alta a moderata per i risultati a 1, 3 e 5 anni di follow-up, ma è bassa per i risultati a 10 anni.
- la certezza delle prove varia da moderata a bassa per le analisi di sottogruppo.
- la certezza delle prove è bassa per gli esiti "recidiva locale" e "complicanze".
- la certezza delle prove che deriva dagli studi osservazionali è bassa o molto bassa per tutti gli esiti considerati.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 10 articoli, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti valori e preferenze dei pazienti.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale, il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Sebbene i benefici (effetti desiderabili) della resezione rispetto alla termoablazione siano stati stimati di piccola entità e gli svantaggi (effetti indesiderabili) siano stati stimati moderati, la diversa rilevanza clinica dei due effetti ha portato il panel a considerare il bilancio degli effetti probabilmente a favore della resezione. Infatti, la resezione garantisce un minor rischio di recidiva locale e una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, benefici che superano l'aumentato rischio di complicanze post-trattamento. Il panel ha però anche sottolineato che i benefici a lungo termine della resezione non sono evidenti nel sottogruppo di pazienti con HCC <2 cm.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library fino al 1° giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo rimozione dei duplicati.

E' stato incluso uno studio sulle risorse effettuato in Canada (38), nel quale il costo della resezione chirurgica è stimato pari a 7337 (range 5455-9219) dollari canadesi, mentre quello della termoablazione con radiofrequenze pari a 1684 (717-2652). Per disporre dei costi in Italia, è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021 che riporta i seguenti importi del rimborso: epatectomia parziale 4700 euro, lobectomia del fegato 5500 euro e termoablazione con radiofrequenze 3500 euro.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library fino al 1° giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo eliminazione dei duplicati. Al termine della selezione, è stato incluso nell'analisi uno studio italiano relativo alla valutazione costo-efficacia della resezione epatica verso l'ablazione con radiofrequenza percutanea (39). I costi utilizzati sono quelli previsti dal Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2012, al tasso di sconto annuale del 3%.

La valutazione economica è stata condotta mediante modelli di simulazione di Markov, in associazione a una revisione sistematica di 17 studi di confronto fra resezione e l'ablazione con radiofrequenza percutanea (due dei quali randomizzati controllati), per un totale di 8420 pazienti.

Considerando tutti i pazienti con HCC in stadio precoce, la resezione epatica ha comportato un'aspettativa di vita più lunga e un'aspettativa di vita aggiustata per sua qualità (QALY) a un costo maggiore rispetto alla ablazione con radiofrequenza percutanea.

In particolare, la costo-efficacia della resezione epatica era di euro $1938 \pm 179/\text{QALY}$ e quella dell'ablazione con radiofrequenza di euro $1181 \pm 137/\text{QALY}$. La curva di accettabilità indica che la chirurgia risulterebbe più conveniente quando si accetta una *willingness-to-pay* (WTP) superiore a euro 13.740/QALY.

I costi dell'ablazione con radiofrequenze sono, tuttavia, significativamente inferiori a quelli della resezione epatica per noduli singoli e $\leq 2\text{cm}$, e la curva di accettabilità ha confermato che, in merito al rapporto costo-efficacia, l'ablazione risulta sempre (per ogni WTP) migliore della resezione epatica.

Per noduli singoli $> 2\text{ cm}$, la resezione epatica ha fornito una migliore aspettativa di vita,

la chirurgia risulta più conveniente dell'ablazione per una WTP superiore a euro 5500/QALY.

Per i tumori con dimensione tra 3 e 5 cm, la chirurgia risulta più costo-efficace della RFA per una WTP appena sopra i 4200 euro/QALY.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 10 lavori, ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'equità.

Il panel ha ritenuto che la raccomandazione probabilmente non abbia impatto sull'equità, in quanto la distribuzione dei centri chirurgici sul territorio nazionale garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti e il maggior costo della chirurgia, essendo a carico del Sistema Sanitario Nazionale, non produce disuguaglianza fra classi sociali.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti l'accettabilità.

Il panel ha ritenuto che l'accettabilità dell'intervento di resezione derivi da una maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine e da un minore tasso di recidive neoplastiche a medio e lungo termine riportato dagli studi analizzati.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti la fattibilità.

La resezione epatica è stata giudicata fattibile in quanto si tratta di un intervento che viene eseguito con adeguata competenza in numerosi centri di chirurgia addominale distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Priorità di ricerca

L'area di maggiore incertezza per la scelta fra resezione chirurgica e termoablazione è rappresentata dal tumore singolo e di dimensioni fra 2 e 3 cm, per il quale si rendono necessari ulteriori studi, possibilmente randomizzati controllati, volti a confrontare efficacia e rapporto costo-efficacia delle due metodiche terapeutiche.

Bibliografia

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
2. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68: 723-750.
3. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
4. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45.
5. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
6. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, et al. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, transarterial chemoembolization, and ablation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.
7. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
8. Jia Z, Zhang H, Li N. Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1769-1777.
9. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(4):656-666.
10. Viganò L, Laurenzi A, Solbiati L, et al. Open liver resection, laparoscopic liver resection, and percutaneous thermal ablation for patients with solitary small hepatocellular carcinoma (≤ 30 mm): Review of the literature and proposal for a therapeutic strategy. *Dig Surg.* 2018;35(4):359-371.
11. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma *Ann Surg.* 2006;243(3):321-8.
12. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010;252(6):903-12.
13. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the

- treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(4):794-802.
14. Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(1):193-200.
 15. Ng K, Chok, Chan A, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017;104(13):1775-1784.
 16. Lee H, Lee J, Yoon J, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma 2018. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(2):74-82.
 17. Lee S, Kang T, Cha D, et al. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. *J Hepatol.* 2018;69(1):70-78.
 18. Chong C, Lee KF, Chu CM, et al. Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. *HPB (Oxford).* 2018;20(6):546-554.
 19. Chong CC, Lee KF, Chu CM, et al. Laparoscopic hepatectomy (with or without Robotic Assistance) versus radiofrequency ablation as a minimally invasive treatment for very early-stage or early-stage hepatocellular carcinoma. *Dig Surg.* 2020;37(1):65-71.
 20. Chu HH; Kim JH; Kim PN; et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation very early-stage HCC (≤ 2 cm Single HCC): A propensity score analysis. *Liver Int.* 2019;39(12):2397-2407.
 21. Conticchio M; Inchingolo R, Delvecchio A, et al. Radiofrequency ablation vs surgical resection in elderly patients with hepatocellular carcinoma in Milan criteria. *World J Gastroenterol.* 2021;27(18):2205-2218.
 22. Di Sandro S, Benuzzi L, Lauterio A, et al. Single Hepatocellular Carcinoma approached by curative-intent treatment: A propensity score analysis comparing radiofrequency ablation and liver resection. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1691-1699.
 23. Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, et al. Laparoscopic liver resection is a feasible treatment for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *Anticancer Res.* 2016;36(7):3489-97.
 24. He W, Li B, Zheng Y, et al. Resection vs. ablation for alpha-fetoprotein positive hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver Int.* 2016;36(11):1677-1687.
 25. Ito T, Tanaka S, Iwai S, et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: A case-control study with propensity score matching. *Hepatol Res.* 2016;46(6):565-74.

26. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment optimization for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese nationwide cohort. *Ann Surg.* 2019;270(1):121-130.
27. Kato Y, Okamura Y, Omae K, et al. Propensity score-matched comparison of non-anatomical resection and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in patients with up to three tumours, each measuring up to 3 cm in diameter. *BJS Open.* 2018;2(4):213-219.
28. Kim T, Chang J, Um S, et al. Comparison of 2 curative treatment options for very early hepatocellular carcinoma: Efficacy, recurrence pattern, and retreatment. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e16279.
29. Li Y, Chen P, Yeh, et al. Clinical outcomes of surgical resection versus radiofrequency ablation in very-early-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):418.
30. Liu P, Hsu Y, Hsia C, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma \leq 2 cm in a propensity score model. *Ann Surg.* 2016;263(3):538-45.
31. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma \leq 3 cm: A population-based analysis. *HPB (Oxford).* 2015 Oct;17(10):896-901.
32. Pan Y, Long Q, Yi M, et al. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study. *Eur J Surg Onco.* 2020;46(4 Pt A):548-559.
33. Pompili M, Saviano A, De Matthaeis N, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma \leq 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol.* 2013;59(1):89-97.
34. Ryu T, Takami Y, Wada Y, et al. Hepatic resection versus operative microwave ablation for single hepatocellular carcinoma \leq 5 cm: A propensity score-matched analysis. *Surgery.* 2019;166(3):254-262.
35. Song J, Wang Yu, Ma K, et al. Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of single, small hepatocellular carcinomas. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4249-57.
36. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma \leq 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int.* 2018;38(3):484-493.
37. Wang J, Houg W, Chih Chi, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early-stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(2):412-8.
38. Thein HH, Isaranuwatchai I, Campitelli M, et al. Health care costs associated with hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Hepatology.* 2013;58(4):1375-84.
39. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(2):300-7.

Quesito n 3. *Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica è indicata rispetto alla chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)?*

P (partecipanti): Pazienti con cirrosi epatica compensata e HCC multinodulare

I (intervento): Resezione epatica

C (comparatore): TACE (chemioembolizzazione trans-arteriosa)

O (esiti): Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da malattia; Complicanze maggiori; Ogni complicanza.

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC multinodulare, il panel raccomanda la resezione epatica rispetto alla TACE.

Giustificazione

Il panel ritiene di poter formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento di resezione, nonostante la certezza complessiva delle prove sia bassa, in quanto l'esito di sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni, esito di importanza critica, è a favore della resezione con dati derivanti da uno studio randomizzato e confermati da numerosi studi osservazionali.

Considerazioni per sottogruppi

Il panel sottolinea che il 90% dei pazienti inclusi negli studi valutati aveva da due a tre noduli: pertanto questa è la popolazione più indicata per eseguire la resezione epatica rispetto alla TACE.

Forza della raccomandazione

Forte a favore

COI: *Golfieri*

Priorità del problema

Circa il 35-40% degli HCC risulta multinodulare alla diagnosi (1-2). Il termine multinodulare include quadri estremamente eterogenei, dalla malattia oligonodulare (2 o 3 noduli) a quella miliare diffusa, che richiedono trattamenti diversi. Sono state avanzate alcune proposte di classificazione degli HCC multinodulari (3-7) che, tuttavia, non hanno ancora trovato una corrispondenza con indicazioni terapeutiche condivise.

Le linee guida EASL e AASLD escludono un ruolo della chirurgia per i pazienti con HCC multinodulare raccomandando la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) come trattamento di prima istanza o termoablazione percutanea nei pazienti non candidabili a trapianto di fegato (8-9). Questo ruolo della chirurgia resettiva nell'HCC multinodulare, in particolare per i pazienti con 2-3 noduli, non è però condiviso dalle linee guida orientali (10-11) e dalle raccomandazioni multisocietarie italiane (12) ed è in parte contraddetta dalla pratica clinica di centri esperti in chirurgia epatica (1-2;13-16).

La definizione del ruolo della resezione nei pazienti con HCC multifocale e buona funzionalità epatica è di primaria importanza in quanto può determinare l'accesso a un trattamento potenzialmente curativo di pazienti altrimenti candidati a un trattamento palliativo (la TACE).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 11 maggio 2021, senza limitazioni di lingua, includendo solo revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 676 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 40 studi come potenzialmente eleggibili, 39 dei quali sono stati esclusi. Pertanto, è stato incluso un solo studio (17).

Successivamente, è stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dal 1° gennaio 2018 al 19 novembre 2021, senza restrizioni di lingua, limitandola agli studi osservazionali. È stato anche chiesto al Panel di esperti di indicare eventuali altri studi pertinenti. Sono stati inclusi solo quelli che confrontavano la resezione epatica e la TACE dopo aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del Propensity Score Matching. Sono stati individuati 911 record potenzialmente includibili dopo rimozione dei duplicati, e letti in extenso 18 studi primari, dei quali 10 sono stati esclusi.

Sono stati considerati anche studi con trattamento di HCC singoli e multipli, a patto che almeno il 75% della popolazione analizzata avesse un nodulo singolo.

La selezione ha incluso 9 studi, rappresentati da 1 studio randomizzato controllato (17) e 8 studi osservazionali (1;18-24). I fattori di confondimento più frequentemente considerati nelle analisi aggiustate erano: età, sesso, funzionalità epatica (punteggio di Child-Pugh score, Bilirubina totale, INR, ALBI grade), numero e dimensioni dell'HCC e AFP.

L'unico studio randomizzato ha arruolato 173 pazienti di età media pari a 53 anni; il 93% del campione era composto da maschi; il 97% del totale era in classe A di Child-Pugh, il 59.0% presentava due noduli, il 29.5% 3 noduli e l'11% 4-5 noduli.

Gli studi osservazionali hanno incluso un totale di 5015 pazienti. L'età media variava da 51 a 70 anni. La percentuale di maschi variava da 74.5% a 94.5%. Per quanto riguarda il numero di noduli, 6 studi riportavano una percentuale di soggetti con 2 noduli che variava dal 53% al 91%; uno studio riportava una percentuale di soggetti con un numero di noduli ≤ 3 , pari al 75%; uno studio riportava un numero medio di noduli pari a 2.5.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale

Studio randomizzato: lo studio (173 pazienti) ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza globale a favore dei pazienti trattati con resezione epatica rispetto a quelli trattati con TACE a 1 anno (76% vs 52%, RR 1.47, IC 95% 1.16-1.86), 3 anni (64% vs 35%, RR 1.80, IC 95% 1.30-2.50) e 5 anni (51% vs 18%, RR 2.90, IC 95% 1.75-4.79) dalla procedura.

Studi osservazionali: anche gli studi osservazionali hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza globale a favore dei pazienti trattati con resezione epatica rispetto a quelli trattati con TACE a 1 anno (88% vs 79%, RR 1.12, IC 95% 1.08-1.16, 5 studi, 2511 pazienti), 3 anni (54% vs 34%, RR 1.59, IC 95% 1.31-1.92, 6 studi, 2775 pazienti) e 5 anni (53% vs 31%, RR 1.70, IC 95% 1.41-2.04) dalla procedura.

Sopravvivenza libera da recidiva

Studio randomizzato: dato non riportato

Studi osservazionali: due studi (2240 pazienti) riportano una sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni dal trattamento migliore dopo resezione rispetto alla TACE (50% vs. 22%), ma con una differenza non significativa (RR 2.27, IC 95% 0.57-9.12).

Effetti indesiderabili

Qualunque complicanza, complicanze maggiori

Studio randomizzato: dato non riportato.

Studi osservazionali: due studi (1399 pazienti) non hanno osservato una differenza nel tasso di complicanze globali dopo resezione epatica (29%) e dopo TACE (26%, RR 1.13, IC 95% 0.82-1.55). Tre studi (1588 pazienti) hanno analizzato le complicanze maggiori e riportano un tasso maggiore dopo chirurgia (12% vs 7%), ma con una differenza non significativa (RR 1.77, IC 95% 0.59-5.28).

Certezza globale delle prove

La certezza globale delle prove per gli esiti critici è stata ritenuta bassa in quanto derivante da un singolo studio randomizzato controllato con stime imprecise e da studi osservazionali.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti valori e preferenze dei pazienti.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale, il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (chirurgia), in quanto garantisce una migliore sopravvivenza globale a tutti gli intervalli di tempo analizzati, offrendo quindi un beneficio che supera la tendenza a un incremento di complicanze maggiori post-trattamento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase, fino al 1° giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo eliminazione dei duplicati.

È stato incluso uno studio sulle risorse effettuato in Canada (25). Il costo della resezione chirurgica è stimato pari a 7337 (range 5455-9219) dollari canadesi, mentre quello della TACE pari a 756 (379-1133). Per i costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021 che riporta i seguenti importi del rimborso: epatectomia parziale 4700 euro, lobectomia del fegato 5500 euro e TACE 3000 euro.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase, fino al 1° giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo eliminazione dei duplicati. La strategia di ricerca non ha identificato documenti utili al fine di valutare la costo-efficacia della resezione epatica rispetto alla TACE.

Nonostante l'assenza di letteratura disponibile, il panel, sulla base dei dati di efficacia e costi disponibili e alla luce dei valori e preferenze espressi dai pazienti, ha espresso un giudizio probabilmente a favore della resezione epatica.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti l'equità.

Il panel ha ritenuto che la raccomandazione non abbia probabilmente impatto sull'equità, in quanto la distribuzione sul territorio nazionale dei centri chirurgici con competenze specifiche garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti e il maggior costo della chirurgia, essendo a carico del Sistema Sanitario Nazionale, non produce disegualianza fra classi sociali.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti l'accettabilità.

Il panel ha ritenuto che l'intervento di resezione epatica sia probabilmente accettabile. Tale accettabilità deriva da una maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine riportata dai diversi studi disponibili.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 10 lavori, ma nessuno di essi conteneva informazioni riguardanti la fattibilità.

L'intervento è stato giudicato fattibile in quanto si tratta di un tipo di chirurgia che viene eseguito in numerosi reparti di chirurgia addominale con adeguata competenza e distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Bibliografia

1. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: A Japanese nationwide survey. *Ann Surg.* 2020;272: 145-154.
2. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451.
3. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012;32:348–359.
4. Ha Y, Shim JH, Kim SO, et al. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B subclassification by survival analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:787–793.
5. Kim JH, Shim JH, Lee HC, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver Int.* 2017; 37:1861–1868.
6. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Prognosis of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinomas based on the Child-Pugh score: subclassifying the intermediate stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage B). *Jpn J Radiol.* 2014; 32: 644–649.
7. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified Bolondi's subclassification (Kinki criteria). *Dig Dis.* 2015;33:751–758.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68:723-750.
10. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
11. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45.
12. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
13. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, et al. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, transarterial chemoembolization, and ablation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.

14. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-1916.
15. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257:929-937.
16. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:617-624.
17. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol*. 2014;61(1):82-8.
18. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(2):329-40.
19. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. *Cancer Sci*. 2017;108(7):1414-1420.
20. Chen S, Jin H, Dai Z, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2019;8(4):1530-1539.
21. Lin CW, Chen YS, Lo GH, et al. Comparison of overall survival on surgical resection versus transarterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;10;20(1):99.
22. Peng Y, Liu F, Xu H, et al. Is laparoscopic liver resection suitable for selected patients with BCLC stage B HCC? A propensity score-matched analysis. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):595-602.
23. Oh JH, Sinn DH, Choi GS, et al. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Ann Surg Treat Res*. 2020;99(4):238-246.
24. Lu L, Zheng P, Wu Z, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A Cohort Study. *Front Oncol*. 2021;11:618937.

Quesito n 4. Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica la resezione epatica è indicata rispetto alla terapia sistemica?

P (partecipanti): Pazienti cirrotici con HCC e invasione vascolare intraepatica macroscopica

I (intervento): Resezione epatica

C (comparatore): Terapia sistemica

O (outcome): Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da recidiva; eventi avversi.

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica macroscopica, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica rispetto a una terapia sistemica a base di Sorafenib.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

Considerazioni aggiuntive: Il panel sottolinea che l'evidenza di letteratura è attualmente relativa solo al confronto con Sorafenib. Non si può non tener conto però che il panorama di terapia medica del prossimo futuro potrebbe essere molto più articolato in quanto nuove evidenze con nuovi farmaci più attivi del Sorafenib sono oggi disponibili.

COI: *Cabibbo, Casadei Gardini, Dadduzio, Rimassa, Trevisani.*

Priorità del problema

Approssimativamente il 10-15% dei pazienti con HCC presenta, alla diagnosi del tumore, un'invasione vascolare macroscopica (MVI), portale o sovra-epatica (1-3). La sopravvivenza mediana di questi pazienti è di 8-11 mesi (4-5). Le linee guida EASL e AASLD considerano la MVI una controindicazione alla resezione chirurgica, proponendo la terapia sistemica come unica opzione terapeutica (5-6). Le linee guida orientali (7-8) considerano invece la possibilità di eseguire la resezione epatica in pazienti selezionati, basandosi su numerosi studi che hanno dimostrato la fattibilità dell'intervento anche in presenza di MVI con tassi di mortalità postoperatoria (3-6%) e di sopravvivenza a 3 e 5 anni (17-49% e 10-39%, rispettivamente) accettabili (2;9-11). Analoghe conclusioni sono state raggiunte dalle raccomandazioni multisocietarie italiane (12). Questi pazienti sono frequentemente candidati a un'epatectomia maggiore per ottenere la radicalità chirurgica (2;8), soprattutto in caso di trombosi neoplastica dei vasi di maggior

calibro e, quindi, necessitano di un'accurata analisi della riserva funzionale epatica e del volume del fegato residuo alla resezione, al fine di limitare il rischio di insufficienza epatica postoperatoria.

Esiste una chiara associazione tra la sede della MVI portale e la prognosi: più l'invasione è periferica, migliore è la prognosi (1;13). L'invasione portale viene suddivisa in 4 classi (1;13): *Vp1*, invasione dei rami portali segmentari o settoriali; *Vp2*, invasione del ramo portale destro o sinistro; *Vp3*, invasione estesa al tronco portale; *Vp4*, invasione estesa alla vena mesenterica superiore. È stato riportato un vantaggio di sopravvivenza dopo chirurgia rispetto al trattamento non chirurgico solo in presenza di MVI portale intraepatica (non in caso di MVI estesa al tronco portale) (2;14-15). Anche per la MVI delle vene sovra-epatiche è confermata l'associazione tra sede dell'invasione e prognosi: più vicina alle radici è l'invasione, migliore è la prognosi (1;10). È stata quindi proposta una stratificazione prognostica in 3 classi (1;10): *Vv1/pHVTT*, invasione delle sole radici delle vene sovra-epatiche; *Vv2/mHVTT*, invasione del tronco delle vene sovra-epatiche; *Vv3/IVCTT*, invasione estesa alla vena cava inferiore. Analogamente a quanto riportato per l'invasione portale, la chirurgia può offrire un beneficio di sopravvivenza nei pazienti con un'invasione vascolare intraepatica, ma non in quelli con MVI che si estende alla vena cava inferiore (10).

Negli ultimi anni, la terapia sistemica per HCC ha compiuto notevoli progressi. A partire dall'introduzione del Sorafenib nell'armamentario terapeutico dell'HCC (16), sono stati approvati nuovi farmaci dotati di un'efficacia crescente. Ciò potrebbe aprire nuovi scenari nel confronto tra la chirurgia resettiva e la terapia sistemica per i pazienti con MVI, in particolare considerando le recenti evidenze riguardanti il trattamento con Atezolizumab – Bevacizumab che ha elevato la sopravvivenza mediana dei pazienti con HCC avanzato a 19 mesi (17).

La definizione del ruolo della chirurgia nei pazienti con HCC e MVI intraepatica è di primaria importanza in quanto determina l'accesso a un trattamento potenzialmente radicale di pazienti altrimenti candidati a un trattamento palliativo, quale è la terapia sistemica. La scelta deve fondarsi sulla valutazione congiunta degli eventi avversi seri legati ai due trattamenti e del guadagno di sopravvivenza ottenuto con la resezione rispetto alla terapia sistemica.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 13 gennaio 2022, senza limitazione di lingua e di disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 3163 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inoltre considerati 12 studi osservazionali proposti da due membri del panel particolarmente esperti sul quesito in oggetto. Per quanto riguarda gli studi osservazionali, sono stati inclusi solo quelli con aggiustamento per fattori

prognostici con il metodo del Propensity Score Matching. Sono stati letti in extenso 63 studi come potenzialmente eleggibili, 59 dei quali sono stati esclusi.

Non sono stati identificati studi randomizzati. Pertanto, l'analisi si è avvalsa di 4 studi osservazionali (18-21). I fattori di confondimento più frequentemente considerati nelle analisi aggiustate erano: età, sesso, eziologia della cirrosi, condizioni del paziente (es. Performance Status, comorbidità), funzionalità epatica (es. Bilirubina totale, INR, punteggio di Child-Pugh e MELD s), numero e dimensioni dell'HCC, estensione dell'invasione vascolare e AFP.

Gli studi inclusi hanno arruolato 1143 pazienti in totale, 618 dei quali sono stati trattati con resezione epatica e 525 con terapia sistemica. La terapia sistemica è il Sorafenib in tre studi, mentre non è specificata in uno studio, nel quale il reclutamento è avvenuto fra 2010 e 2017. Non sono disponibili studi di confronto tra la chirurgia resettiva e il trattamento con la combinazione Atezolizumab-Bevacizumab. L'età media era di 63,4 anni in 2 studi, uno studio riporta che il 58% dei pazienti aveva più di 50 anni e uno studio non riporta l'informazione. L'80.4% dei partecipanti erano maschi in tre studi, mentre uno studio non riporta l'informazione. Due studi includevano solo pazienti con invasione portale; gli altri due includevano pazienti con entrambi i tipi di invasione venosa (portale e sovra-epatica). Uno studio (19) focalizzato sui pazienti con HCC in stadio avanzato secondo la classificazione BCLC, includeva anche pazienti senza invasione vascolare ma con ECOG-Performance Status >0. Questi ultimi rappresentano la maggioranza della popolazione analizzata.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale

Studi osservazionali: gli studi riportano un vantaggio di sopravvivenza globale a favore dei pazienti trattati con resezione epatica rispetto a quelli trattati con terapia sistemica a 1 anno (65% vs 41%, RR 1.60, IC 95% 1.12-2.29, 3 studi, 879 pazienti), 3 anni (68% vs 18%, RR 3.82, IC 95% 2.92-5.00, uno studio, 639 pazienti) e 5 anni (56% vs 13%, RR 4.35, IC 95% 3.14-6.03, uno studio, 639 pazienti). La migliore sopravvivenza della chirurgia rispetto alla terapia sistemica è stata dimostrata sia negli studi che hanno incluso solo pazienti con invasione portale sia in quelli che hanno incluso pazienti con invasione portale e sovra-epatica.

Sopravvivenza libera da recidiva

Studi osservazionali: uno studio (144 pazienti) ha riportato tassi di sopravvivenza libera da recidiva dopo resezione epatica superiori a quelli dopo terapia sistemica, seppur con una differenza non significativa: a 1 anno dal trattamento 26% vs 14% (RR 1.90, IC 95% 0.95-3.80); a 2 anni 11 vs 6% (RR 2.00, IC 95% 0.63-6.35).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Nessuno studio ha analizzato gli esiti relativi agli effetti indesiderabili

In merito agli effetti indesiderabili, il panel ritiene che gli eventi avversi di due trattamenti così diversi siano anch'essi molto diversi e difficilmente confrontabili, sia per tipologia sia per momento nel quale si verificano. Infatti, gli effetti indesiderabili della resezione chirurgica si verificano essenzialmente nel periodo postoperatorio e si identificano sostanzialmente con le complicanze dell'intervento, gli effetti indesiderabili del trattamento con terapia sistemica si identificano con gli effetti collaterali del farmaco e perdurano per tutta la durata del trattamento.

Al fine di poter esprimere comunque un parere in merito, il panel ha deciso di considerare i dati riportati da ampie casistiche che hanno analizzato separatamente i due trattamenti. Per quanto riguarda la terapia sistemica, sono stati considerati solo studi riguardanti il trattamento con Sorafenib, essendo questa la terapia per cui sono disponibili la maggior parte dei dati di confronto per gli effetti desiderabili.

Analizzando i dati riportati in alcuni studi osservazionali con casistiche numerose suggeriti dai membri del panel e limitando il confronto all'incidenza di eventi avversi seri, è stato osservato quanto segue:

- **Resezione epatica:** uno studio italiano retrospettivo multicentrico (22) su 2669 pazienti (età mediana 70 anni) sottoposti a resezione epatica (21.8% chirurgia maggiore e 42.2% resezione in laparoscopia) riporta una frequenza di complicanze di grado 3-4 del 7.7% (205/2669).
- **Terapia sistemica:** nello studio randomizzato contro placebo (16), su 297 pazienti del braccio Sorafenib (età media 65 anni) la frequenza di eventi avversi seri è stata del 51.5% (153/297). Uno studio osservazionale prospettico multicentrico (23) su 788 pazienti trattati con Sorafenib (età media 66.7 anni) riporta una frequenza di eventi avversi di grado 3-4 del 19.8% (156/788). Uno studio multicentrico italiano su 296 pazienti trattati con Sorafenib (età media 67 anni) (24) riporta una frequenza di eventi avversi di grado 3-4 del 44.9% (133/296). Infine, uno studio internazionale multicentrico (25) su 3202 pazienti trattati con Sorafenib (età media 62 anni) arruolati in 39 paesi, la percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 33.4%. (1071/3202).

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa per tutti gli esiti considerati in quanto deriva esclusivamente da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per imprecisione della stima o per mancanza di generalizzabilità.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 1222 record. Sono stati letti in extenso 9 studi tutti ritenuti non includibili.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale, il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (chirurgia), in quanto quest'ultimo garantisce una migliore sopravvivenza globale a tutti gli intervalli di tempo analizzati e, pur in assenza di confronti diretti, ha un numero inferiore di eventi avversi seri che compaiono in un limitato periodo di tempo.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua. Nessuna evidenza rilevante è stata trovata in letteratura. Sono stati individuati 352 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

I costi in Italia sono stati ottenuti da Nomenclatore tariffario 2021 e dalla Gazzetta Ufficiale che riportano i seguenti importi del rimborso: epatectomia parziale 4700 euro, lobectomia del fegato 5500 euro e Nexavar 112 compresse da 200 mg (Sorafenib tosilato) 2432.86 Euro (IVA esclusa).

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 352 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Nonostante l'assenza di letteratura disponibile, il panel ha espresso un giudizio complessivo a favore dell'intervento (resezione) rispetto alla terapia sistemica con Sorafenib, sulla base dei dati di efficacia (migliore sopravvivenza globale e minore tasso di eventi avversi seri), dei costi (differenza trascurabile) e dei valori e preferenze espressi dai pazienti.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 giugno 2021. Il 13 gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. La strategia di ricerca ha identificato 1222 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 9 articoli, ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'equità.

Il panel ha ritenuto che la raccomandazione probabilmente non abbia impatto sull'equità del sistema sanitario in quanto la distribuzione sul territorio italiano dei centri chirurgici con adeguata competenza garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. La strategia di ricerca ha identificato 1222 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 9 articoli, ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'accettabilità.

Il panel ha ritenuto che l'accettabilità dell'intervento di resezione trovi supporto nella maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine riportata dagli studi osservazionali disponibili e nel minore tasso di eventi avversi seri.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. La strategia di ricerca ha identificato 1222 articoli dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 9 articoli, ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti la fattibilità.

L'intervento è stato giudicato fattibile in quanto eseguibile in numerosi reparti di chirurgia addominale con adeguata competenza e distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Bibliografia

1. Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatology* 2007; 37: 676-691.
2. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016;65:938-943.
3. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62: 440-451.
4. Giannini EG, Bucci L, Garuti F, et al; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice. *Hepatology* 2018; 67: 1784-1796.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68:723-750.
7. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
8. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology*. 2015;45.
9. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:195-208.
10. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol*. 2014;61:583-588.
11. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013;257:929-937.
12. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
13. Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2073-2080.
14. Zheng N, Wei X, Zhang D, Chai W, et al. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular

carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Medicine* 2016;95:e3959.

15. Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis. *Medicine* 2016;95:e3015.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905.
18. Mei J, Li SH, Wang QX, et al. Resection vs. sorafenib for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a real world, propensity score matched analytic study. *Front Oncol*. 2020;10:573.
19. Famularo S, Donadon M, Cipriani F, et al. Hepatectomy versus sorafenib in advanced nonmetastatic hepatocellular carcinoma: a real-life multicentric weighted comparison. *Ann Surg*. 2022;275(4):743-752.
20. Govalan R, Lauzon M, Luu M, et al. Comparison of surgical resection and systemic treatment for hepatocellular carcinoma with vascular invasion: national cancer database analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(5):407-418.
21. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5): e0249426.
22. Giani A, Cipriani F, Famularo S, et al. Performance of comprehensive complication index and clavien-dindo complication scoring system in liver surgery for hepatocellular carcinoma. *cancers (Basel)*. 2020;12(12):3868.
23. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma-results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5720-5728.
24. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. 2011;54(6):2055-63.
25. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of Sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-1147.

Terapia chirurgica (trapianto)

Quesito n. 5 *Nei pazienti cirrotici con HCC candidabili al trapianto di fegato è indicata la selezione secondo il criterio del “beneficio del trapianto” rispetto ad altri criteri?*

P (partecipanti): pazienti cirrotici con HCC candidabili al trapianto di fegato

I (intervento): selezione secondo il criterio di “beneficio del trapianto”

C (comparatore): selezione secondo il criterio di “utilità del trapianto”

O (esiti): sopravvivenza

Indicazioni di buona pratica clinica

Il panel ha ritenuto che per la selezione dei pazienti candidabili al trapianto andrebbe utilizzato il criterio del “beneficio del trapianto” piuttosto che il criterio della “utilità del trapianto”

COI: *nessuno*

Priorità del Problema

In condizioni di insufficiente donazione d'organo, il processo di selezione dei pazienti per trapianto di fegato e la priorità d'intervento da attribuire a coloro che sono stati inseriti nella lista d'attesa per trapianto (“prioritizzazione”) devono rispettare i principi etici di *giustizia*, *equità orizzontale* (uguali possibilità per uguali necessità) ed *equità verticale* (*principio dell'urgenza* [“*sickest first*”]: maggiori possibilità per pazienti a maggior rischio di morte/esclusione dal trapianto). Al tempo stesso, essi devono garantire l'ottimizzazione della risorsa attraverso la ricerca del maggior guadagno possibile in termini di vita salvata per ogni organo donato (*principio dell'utilità*) (1). Questo approccio è in linea con le indicazioni della “Value Based Health Care” (VBHC) che ri-orienta le valutazioni di qualità dei sistemi di cura da una parte mettendo al centro la prospettiva del paziente e dall'altra valutando i processi di cura nel loro complesso e non le singole procedure, il tutto in un'ottica di ottenimento della miglior costo-efficacia.

Fino ad alcuni anni fa il principio dell'utilità, perseguito mediante la ricerca della massima sopravvivenza post-trapianto, ha rappresentato l'unica guida impiegata per la selezione di pazienti. Una stringente selezione dei pazienti (ad esempio, impiegando i criteri di Milano) produce un'ottima sopravvivenza dopo trapianto, ma questa

impostazione viene oggi considerata parzialmente superata, in quanto non tiene conto delle alternative terapeutiche a disposizione, comportando il rischio di utilizzare organi per pazienti con *bassa necessità* di trapianto in quanto trattabili con altre terapie potenzialmente radicali e con risultati simili (segnatamente, la resezione e la termoablazione in presenza di buona funzione epatica e piccolo tumore singolo o oligonodulare). Questo approccio rischia inoltre di precludere il trapianto ad alcuni pazienti potenzialmente guaribili dal tumore con questa terapia, riducendo la capacità del “sistema trapianti” di salvare anni di vita a parità di risorse di donazione.

Il *beneficio del trapianto* (BT) è il criterio che, comparando la sopravvivenza attesa dopo trapianto, (preferibilmente a partire dal momento dell’inserimento del paziente in lista mediante analisi basata *sull’intenzione a trattare [ITT]*) e quelle ottenibili con le terapie alternative utilizzabili nel paziente in esame, permette di avviare al trapianto (e prioritizzare) i pazienti con scarse prospettive di sopravvivenza senza trapianto, ottimizzando la quantità di anni di vita salvata con le donazioni d’organo. Il BT, essendo calcolato come differenza tra sopravvivenza con e senza trapianto, viene ovviamente massimizzato dalla mancanza di efficaci alternative terapeutiche. In ultima analisi, il BT rappresenta il miglior risultato finale su cui basare la selezione e la prioritizzazione dei pazienti con HCC, essendo un criterio che integra gli elementi dell’*urgenza* e della *utilità* (2-5).

Nel 2009, Schaubel 2009 (4) hanno inoltre proposto il concetto di *BT di popolazione*, vale a dire che ogni organo donato andrebbe attribuito non al paziente con il maggior BT individuale, bensì a colui che, se trapiantato, farà salvare il maggior numero di anni di vita nella popolazione in esame (ad esempio, il gruppo di pazienti in lista d’attesa), bilanciando così il beneficio individuale con il potenziale danno alla popolazione che compete con il paziente per l’intervento a causa della carenza di donazione.

Alcuni studi sostengono il ruolo del BT come principio di selezione anche per il paziente con HCC (5-7). Pur trattandosi di studi retrospettivi (alcuni dei quali effettuati su coorti numericamente rilevanti), essi indicano chiaramente che l’incremento dell’attesa di vita ottenuto con il trapianto rispetto a resezione o ablazione è molto basso nei pazienti in classe Child A e con piccoli HCC oligonodulari. In particolare, lo studio retrospettivo di Berry et al. (5) ha confrontato le sopravvivenze dopo trapianto di una coorte di 8563 pazienti Milano-in (di cui il 27% con cirrosi in classe A di Child-Pugh) con quella dei pazienti resecati o sottoposti ad ablazione, ricavati da una revisione sistematica della letteratura. Nei pazienti in classe A, il guadagno di sopravvivenza a 5 anni fornito dal trapianto rispetto alla resezione era di soli 2.8 mesi (intervallo: da - 4.4 a + 5.7). Gli Autori traggono la conclusione che il BT è un criterio migliore della semplice previsione di sopravvivenza post-trapianto per decidere sulla eleggibilità dei pazienti al trapianto, rimarcando che, pur essendo il trapianto la scelta capace di offrire la migliore sopravvivenza a

ogni paziente cirrotico con HCC, tale scelta non risulta adeguata, in presenza di una scarsità di donazione, per i pazienti in classe A e HCC precoce, candidabili anche a terapia resettiva o ablativa.

Vitale 2011 (7) hanno valutato le sopravvivenze dopo trattamento alternativo al trapianto in 1328 pazienti con HCC registrati nel database ITA.LI.CA, confrontandole con la sopravvivenza attesa dopo trapianto attraverso il modello del Metroticket. Il BT a 5 anni del trapianto risultava massimo nei pazienti allocati allo stadio BCLC D per scompenso epatico (stante l'assenza di alternative terapeutiche), intermedio nei pazienti in stadio BCLC B, e si riduceva a solo 13.5 mesi nei pazienti in stadio BCLC A.

La criticità maggiore insita nell'applicazione pratica del concetto di BT deriva dalla carenza di studi randomizzati di confronto tra trapianto e terapie alternative che abbiano prodotto precisi dati di sopravvivenza, stratificati per stadio tumorale e funzione epatica. Una prima risposta operativa a questo problema è l'applicazione del BT nei diversi stadi della classificazione BCLC, a prognosi nota (8). I pazienti con HCC in stadio avanzato (BCLC D) presentano una sopravvivenza attesa a 5 anni <5% e non sono eleggibili a terapie alternative al trapianto a causa della gravità della disfunzione epatica. Tuttavia, poiché non tutti i pazienti BCLC D hanno buona prognosi dopo trapianto, essendo essa in stretta relazione alla estensione del tumore, il secondo momento decisionale per la popolazione ad alto BT si basa sull'utilizzo di modelli prognostici validati per selezionare i pazienti BCLC D con buona prognosi, quali i criteri di Milano, *total tumor volume* (TTV), *Alfafetoprotein model*, etc.).

I pazienti BCLC B, se avviabili alla sola TACE, hanno una sopravvivenza attesa a 5 anni che oscilla dal 22% al 40% (9) e, quindi, anche in essi l'utilizzo di metodiche di *downstaging* e/o dei suddetti predittori prognostici permette di selezionare coloro che avranno ottimi risultati con il trapianto e, conseguentemente, un BT medio-alto. Per questa categoria di pazienti disponiamo inoltre dei risultati di un recente trial multicentrico randomizzato che ha confrontato la sopravvivenza di pazienti Milano-out che, a distanza 3 mesi (durante i quali era consentita la terapia con Sorafenib) dall'ottenimento di una risposta parziale o completa (secondo i criteri mRECIST) in corso di *downstaging*, venivano randomizzati a ricevere il trapianto (23 casi) o continuare le terapie locoregionali e/o sistemiche (22 casi) (10). Si è così dimostrata l'enorme superiorità del trapianto a 5 anni, in termini sia di sopravvivenza libera da eventi (76.8% [95% CI: 60.8–96.9] vs 18.3% [7.1–47.0], HR 0.20 [0.07–0.57]; p=0.003) che di sopravvivenza globale (77.5% [61.9–97.1] vs 31.2% [16.6–58.5], HR 0.32, 95% [0.11–0.92]; p=0.035) quantificando quindi, in un setting prospettico e randomizzato, il BT del trapianto sulle terapie alternative nei pazienti BCLC B. I risultati di questo trial, sono stati confermati anche in uno studio osservazionale mono-centrico (10).

Infine, il BT risulta elevato anche per i pazienti che vanno incontro a recidiva precoce (entro i 2 anni) di HCC dopo trattamenti potenzialmente radicali, soprattutto se multifocale e/o in presenza di deterioramento della funzione epatica, in quanto questa condizione è gravata da prognosi sfavorevole (11).

Lai 2017 (12) hanno recentemente prodotto modelli di sopravvivenza ITT con trapianto e con terapie loco-regionali analizzando retrospettivamente un'ampia coorte di pazienti (n. 2103) in lista per trapianto. Per ogni paziente è stato calcolato il TB-ITT come differenza tra le sopravvivenze mediane attese con e senza trapianto. Un punteggio MELD <13, la risposta alla terapia locoregionale sia completa che assente (con progressione di malattia) secondo i criteri mRECIST, livelli di alfa-fetoproteina >1000 ng/ml e gli stadi T1-T2 sono risultati essere gli elementi in grado di ridurre il TB-ITT. Gli autori hanno quindi identificato 4 categorie di TB-ITT (nullo, basso, medio e alto) basandosi sul numero di caratteristiche sfavorevoli presenti.

Un ulteriore problema concettuale e applicativo del BT è l'orizzonte temporale entro il quale calcolare la differenza tra le sopravvivenze attese con e senza trapianto per misurarne la differenza. Un orizzonte troppo breve (ad esempio 3 anni) rischia infatti di non cogliere differenze che potrebbero palesarsi e diventare importanti successivamente, dando troppo peso alla totale assenza di terapie alternative rispetto agli altri fattori prognostici (sbilanciamento verso il principio dell'*urgenza*). Al contrario, orizzonti temporali troppo lunghi (o addirittura l'intera speranza di vita residua) rischiano di favorire i pazienti più giovani ("*ageism*") e di sbilanciare troppo la valutazione a favore dei casi con i migliori risultati di sopravvivenza post-trapianto nel lungo termine, sottostimando le potenzialità delle alternative terapeutiche (sbilanciamento verso il principio dell'*utilità*). A oggi, secondo l'opinione di esperti, si ritiene che l'orizzonte temporale che meglio bilancia i determinanti del BT sia quello dei 10 anni, ma certamente sono necessari ulteriori studi in merito (8).

Infine, l'applicazione pratica del principio del BT nel decidere la priorità dei pazienti in lista (attraverso attribuzione di "punti aggiuntivi" al MELD basale) deve integrarsi con le modalità seguite attualmente, basate sulle caratteristiche morfologiche (dimensioni e numero) dell'HCC. Tuttavia, al momento, non esistono posizioni condivise in merito a quale peso (punteggio integrativo) attribuire al BT.

Una proposta importante in questa direzione è quella multicentrica italiana del North Italian Transplant Program (NITp) (13): in questo studio multicentrico è stato proposto un punteggio di equiparazione tra pazienti con HCC e senza HCC, definito HCC-MELD non arbitrario, bensì basato sul calcolo del BT.

Nonostante le problematiche applicative sopra ricordate, la trapiantologia epatica italiana, e per certi versi anche quella internazionale, hanno convenuto, attraverso un documento di consenso, che il BT rappresenta il miglior

riferimento per la selezione dei pazienti al trapianto e per il calcolo della priorità d'intervento fra coloro che attendono tale terapia (14-16).

A ciò si aggiunga che anche alcuni studi di costo efficacia, in linea con il principio del BT, hanno dimostrato che il trapianto è costo efficace solo per alcune categorie di pazienti fuori dai criteri di Milano e quindi senza alternative terapeutiche efficaci (17), mentre non lo è per pazienti candidabili a terapie alternative potenzialmente radicali come la resezione o la termoablazione (18-19).

Per tali motivi, il panel ha prioritizzato un quesito sui criteri di selezione dei pazienti candidabili a trapianti di fegato, volta a supportare le scelte dei clinici ed ha deciso di formulare un *Good Practice Statement* sull'importanza di adottare il principio del "beneficio del trapianto" come criterio di scelta.

I GPS sono «messaggi» che il panel della linea guida ritiene importanti ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni (20-21). Questi *statement*, come proposto dal GRADE Working Group (21) possono essere formulati seguendo un processo formale e documentato nel quale i membri del Panel rispondono alle seguenti 5 domande:

- ✓ L'indicazione è chiara e attuabile? **Si**
- ✓ L'indicazione è necessaria nell'attuale pratica clinica? **Si**.
- ✓ Dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e gli altri possibili effetti, l'implementazione del GPS comporterà dei benefici netti? **Si**.
- ✓ La raccolta e la sintesi delle prove comporta un dispendio di tempo e di risorse da parte del gruppo metodologico? **Si**.
- ✓ Esiste un rationale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette? **Si**.

Considerazioni del panel

Lo *Statement* è stato considerato da parte del panel chiaro e attuabile, la raccolta e la sintesi delle prove un dispendio di tempo e di risorse e l'indicazione necessaria nell'attuale pratica clinica, in quanto i professionisti potrebbero non saperlo. Il panel ha considerato che adottare il principio del "beneficio del trapianto" come criterio per la selezione dei pazienti porterà a incrementare la qualità della selezione dei pazienti per trapianto di fegato che non sarà quindi solo basata sulla semplice predizione di un buon risultato post trapianto ma che includerà considerazioni relative al bisogno di trapianto del paziente e al guadagno di vita rispetto alle terapie alternative potenzialmente disponibili. Il tutto porterà a un incremento atteso degli anni di vita salvata per singolo organo donato aumentando l'efficacia finale del trapianto stesso.

Pertanto, esiste un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette.

Bibliografia

1. Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions, *Lancet* 2009 Jan 31;373:423-431.
2. Vitale A, Farinati F, Burra P, et al.; Italian Liver Cancer Group Utility-based criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: A multicenter cohort study using the alpha-fetoprotein model as a survival predictor, *Liver Transpl* 2015;21:1250-1258.
3. Vitale A, Huo TL, Cucchetti A, et al. Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score, *Ann Surg Oncol* 2015;22:1901-1907.
4. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation, *Am J Transplant* 2009;9:970-981.
5. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 2012;12:706-717.
6. Cillo U, Vitale A, Volk ML, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis.* 2010;42:642-649.
7. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study; Italian Liver Cancer group. *Lancet Oncol.* 2011;12:654-662.
8. Cillo U, Vitale A, Polacco M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma through the lens of transplant benefit. *Hepatology* 2017;65:1741-1748.
9. Takayasu K, Arii S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol.* 2012;56:886-892.
10. Vitale A, Scolari F, Bertacco A, et al. Sustained complete response after biological downstaging in patients with hepatocellular carcinoma: XXL-Like prioritization for liver transplantation or "Wait and See" Strategy? *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2406.
11. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:947-956.
12. Lai Q, Vitale A, Iesari S, et al. Intention-to-treat survival benefit of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. *Hepatology* 2017;66(1):910-1919.

13. Vitale A, Volk ML, De Feo TM, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol.* 2014;60(2):290-7.
14. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015;15:2552-2561.
15. Mehta N, Bhangu P, Yao FY, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104:1136-1142.
16. Thorburn D, Taylor R, Whitney J, et al. Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):12–3.
17. Vitale A, Farinati F, Burra P, et al. Utility-based criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: A multicenter cohort study using the alpha-fetoprotein model as a survival predictor. *Liver Transpl.* 2015;21(10):1250-8.
18. Spolverato G, Vitale A, Ejaz A, et al. The relative net health benefit of liver resection, ablation, and transplantation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2015;39(6):1474-84.
19. Kim KC, Wang VW, Siddiqui FJ, et al. Cost-effectiveness analysis of liver resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61(1):227-37.
20. Lofti T, Hajizadeh A, Moja L, et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2021;23:S0895-4356(21)00314-0.
21. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3-7. .

Quesito n 6 *Nei pazienti cirrotici senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, è indicato il trapianto di fegato rispetto ai trattamenti alternativi (resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche)?*

P (partecipanti): pazienti cirrotici senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano

I (intervento): trapianto di fegato

C (comparatore): resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche

O (esiti): sopravvivenza; sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti); mortalità peri-operatoria; complicanze

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici con HCC, senza trombosi neoplastica portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, il panel raccomanda di prendere in considerazione il trapianto di fegato rispetto agli altri trattamenti alternativi (resezione, trattamenti locoregionali e trattamenti sistemic)

Nota: si veda la raccomandazione n 5 per i criteri di accesso al trapianto di fegato

Considerazioni per l'implementazione

Considerato il numero e la distribuzione dei centri di trapianto di fegato attivi sul territorio nazionale, il panel ritiene che i centri non trapiantologici debbano facilitare la valutazione dei pazienti presso il centro trapiantologico di riferimento tramite percorsi di visita prestabiliti, discussioni multidisciplinari congiunte o condivisione telematica della documentazione clinica.

I membri del panel suggeriscono la considerazione dei seguenti criteri, sviluppati sulla base di modelli prognostici e validati su campioni esterni, per la individuazione dei pazienti oltre i criteri di Milano che possono maggiormente beneficiare del trapianto, ossia avere una sopravvivenza attesa >70% a 5 anni, equiparabile ai soggetti dentro i criteri di Milano:

1) Grading: criteri di esclusione da trapianto: controindicazioni generali (età, malattie extraepatiche, altre neoplasie recenti, compliance) + grading preoperatorio (invasione vascolare, diffusione extraepatica, neoplasia poco differenziata (1-3).

2) Metroticket: invasione macrovascolare + criteri up-to-7 (7 è la somma della dimensione in cm del tumore più grande e del numero di tumori (4-5).

3) Metroticket 2.0: AFP (ng/ml) + criteri up-to-7 (AFP <200 + up-to-7 = 7; AFP fra 200 e 400 + up-to-7 = 5, AFP fra 400 e 1000 + up to 7 = 4.

4) Total tumor volume (TTV) + AFP: diametro del tumore, n. noduli, AFP (6-7). Criterio di esclusione dal trapianto: TTV > 115 cm³ o a AFP >400 ng/mL (8-9).

5) ASAN: criteri di trapiantabilità: diametro de tumore ≤5 cm, numero noduli ≤6, assenza di invasione macrovascolare.

6) UCSF: tumore singolo ≤ 6.5 cm o numero di noduli ≤ 3 con lesione maggiore ≤ 4.5 cm e diametro totale ≤ 8 cm (10-11).

Forza della raccomandazione

Forte a favore.

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Il Trapianto di Fegato è considerata la prima linea di trattamento per i pazienti con tumori singoli <5cm o <3 noduli <3 cm (Criteri di Milano) non suscettibili di resezione (1).

Tuttavia, il trapianto potrebbe fornire ottimi risultati anche in pazienti che superano i limiti oncologici previsti dai criteri di Milano, purché rispettino altri criteri estesi validati (2).

Questi criteri “estesi” sono stati stabiliti mediante studi prognostici osservazionali che hanno dimostrato che l’*outcome* post trapianto, in termini di sopravvivenza globale del paziente e sopravvivenza libera da ricorrenza neoplastica, dei pazienti all’interno di tali criteri estesi era sovrapponibile a quello ottenuto per i pazienti all’interno dei criteri di Milano (2).

Alcuni criteri prevedono esclusivamente una estensione dei parametri morfologici (diametro del nodulo maggiore e numero di noduli). Tra questi i criteri di San Francisco validati anche prospetticamente (3), e i criteri definiti “fino a sette” (la somma della dimensione - in centimetri - del nodulo maggiore con il numero dei noduli deve essere ≤ 7) proposti partendo da un grosso studio multicentrico internazionale (4).

Anche i “criteri asiatici” (5), originariamente sviluppati nel contesto del trapianto da donatore vivente, sono esclusivamente morfologici e sono stati recentemente validati su di una corte retrospettiva esterna (6). I criteri asiatici sono criteri morfologici pre-operatori basati sulla dimensione tumorale (≤ 5 cm) e sul numero di noduli (≤ 6), in assenza di macro-invasione vascolare.

La maggior parte dei criteri estesi in uso attualmente, però, associano i parametri morfologici, a parametri di aggressività biologica del tumore descritta principalmente da un indicatore sierico, l'alfafetoproteina.

Uno studio multicentrico francese di coorte (7) ha proposto un modello predittivo di ricorrenza e sopravvivenza a 5 anni dal trapianto (Alfa-fetoprotein model) ed ha introdotto un punteggio prognostico che combina diversi limiti di diametro tumorale (≤ 3 cm, 3-6 cm, > 6 cm) ad un diverso numero di noduli (singolo, 1-3 o > 3 noduli) e a diversi limiti dei valori sierici della alfa-fetoproteina (≤ 100 , 100-1000, > 1000). L'alfa-fetoprotein model è stato validato anche in Italia (8).

Analogamente, uno studio multicentrico prospettico internazionale ha recentemente validato un criterio di immissione in lista basato su Total Tumor Volume (TTV = Volume Tumorale Totale) e Alfafetoproteina (TTV+AFP) dimostrando che pazienti al di fuori dei criteri di Milano ma all'interno del criterio TTV ($<115\text{cm}^3$) + AFP ($<400\text{ng/mL}$) e pazienti all'interno dei criteri di Milano hanno la stessa sopravvivenza e ricorrenza a 5 anni dal trapianto (9).

Infine, in un recente studio multicentrico è stata proposta una revisione dei criteri morfologici "fino a 7" aggiungendo ai soli parametri radiologici anche il valore della alfafetoproteina (10).

Un altro parametro esclusivamente biologico utilizzato per trapiantare pazienti al di fuori dei criteri di Milano è la valutazione del grado di differenziazione istologico dell'HCC ottenuta mediante biopsia del tumore pre trapianto. In particolare, è stato validato prospetticamente il trapianto per HCC al di fuori dei criteri di Milano previa esclusione dei tumori scarsamente differenziati o indifferenziati mediante biopsia (G3 e G4). Questo "filtro" d'ingresso è associato a profili di sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia dei pazienti fuori dai criteri di Milano ma senza tumore scarsamente differenziato (G3 o G4) alla biopsia pre-trapianto simili a quelli ottenuti con i criteri di Milano (11-12).

Tutti questi criteri estesi producono una consistente evidenza "indiretta" che il trapianto sia in grado di garantire profili di sopravvivenza eccellenti ($> 70\%$ a 5 anni) anche al di fuori dei criteri di Milano, profili di sopravvivenza non raggiungibili da alcuna terapia alternativa al trapianto (13).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, dal 1° gennaio 1990 fino al 1° ottobre 2021, senza limitazioni di lingua, limitata alle revisioni sistematiche.

Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.

La strategia di ricerca ha identificato 375 documenti dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 19 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e letti in extenso 15 dei quali sono stati esclusi.

Quattro revisioni rispondevano ai criteri di inclusione.

È stata considerata una revisione (14) in quanto più recente e di migliore qualità metodologica. In totale, 18 studi sono stati esclusi.

La revisione considerata effettua il confronto trapianto verso resezione, include 6 studi di coorte retrospettivi pubblicati fra il 2008 e il 2017, per un totale di 1697 partecipanti con HCC oltre i criteri di Milano. L'età media o l'intervallo di variazione dell'età dei partecipanti non sono riportati. Il follow-up degli studi era di 3-5 anni; Gli studi primari inclusi sono stati condotti in: USA, Taiwan, Corea, Cina. Per reperire le informazioni relative agli effetti indesiderati, non riportati nella revisione di Li 2017 (14), sono stati acquisiti e analizzati gli studi primari inclusi nella revisione. Solo due studi (15-16) riportavano dati sugli effetti indesiderabili.

Sono state inoltre effettuate due ricerche bibliografiche sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase per individuare: 1) studi primari che confrontano trapianto verso resezione in pazienti oltre i criteri di Milano pubblicati dal 1° gennaio il 2017 fino al 13 ottobre 2021; 2) studi primari che confrontano trapianto verso terapia locoregionale o terapia sistemica in pazienti oltre i criteri di Milano, senza limitazione di data fino al 13 ottobre 2021.

Con la prima ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 155 documenti. Di questi, 1 articolo è stato giudicato potenzialmente eleggibile e letto in extenso. Lo studio è stato poi escluso in quanto già incluso nella revisione sistematica considerata. Non è stato individuato nessun altro studio che effettuasse questo confronto e fosse stato pubblicato dopo il 2017.

Con la seconda ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 350 documenti. Di questi, 5 articoli sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e letti in extenso, due dei quali sono stati esclusi.

Alla fine del processo di selezione, sono stati inclusi 3 studi di coorte (17-19).

Uno studio retrospettivo condotto in Corea confronta il trapianto con Sorafenib (17) e include 325 pazienti, dei quali 122 erano stati sottoposti a trapianto e 203 avevano ricevuto Sorafenib; l'età mediana era di 59 anni tra i pazienti trapiantati e di 63 anni tra i pazienti che avevano ricevuto Sorafenib; lo studio effettua analisi aggiustata per caratteristiche basali con inverse probability weighting propensity score. Il follow-up è stato di 5 anni.

Uno studio retrospettivo condotto in Germania confronta il trapianto con “superselective transarterial chemoembolization” (STACE) (18) e include 63 pazienti, di cui 23 sottoposti a trapianto e 40 a STACE; nove pazienti del gruppo trapiantato avevano ricevuto STACE prima del trapianto; l’età media era di 63.5 anni nei pazienti trapiantati e di 74 anni nei pazienti sottoposti a STACE). Lo studio effettua analisi aggiustata per classificazione di Child-Pugh, punteggio Okuda, condizione pre-esistente (consumo di alcol, tipo di epatite, età, tempo di attesa al trapianto, risposta del tumore a STACE) attraverso il modello di regressione multivariata di Cox. Il follow up era di 5 anni.

Uno studio prospettico condotto in Corea confronta il trapianto con TACE (19) e include 98 pazienti, di cui 12 sottoposti a trapianto e 86 a TACE; l’età media era di 52 anni nei pazienti trapiantati e di 54 anni nei pazienti trattati con TACE). Lo studio effettua analisi aggiustata attraverso il modello di regressione multivariata di Cox ma non specifica quali covariate sono state inserite nel modello. Il follow-up era di 5 anni.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

Gli studi che confrontavano trapianto verso resezione hanno osservato:

- Mortalità con follow up da 2 a 5 anni modestamente a favore del trapianto (HR 0.83, IC 95% 0.68 - 1.01).
- Mortalità (dati aggiustati per fattori di confondimento) con follow up da 2 a 5 anni da 2 a 3 anni decisamente a favore del trapianto (HR 0.58, IC 95% 0.44 - 0.77).
- Sopravvivenza libera da recidiva (dati aggiustati per fattori di confondimento, ricaduti o morti) con follow up da 3 anni a 5 anni decisamente a favore del trapianto (HR 0.45, IC 95% 0.37 - 0.56).
- Sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti) con follow up medio di 3 anni drammaticamente a favore del trapianto (HR 0.14, IC 95% 0.08 - 0.23).
- Mortalità peri-operatoria con follow up medio da 1 a 2 mesi leggermente a sfavore del trapianto (HR 1.30, IC 95% 0.30 - 5.69).

Gli studi che confrontavano trapianto con Sorafenib hanno dimostrato:

- Mortalità con follow up medio di 5 anni drammaticamente a favore del trapianto (HR 0.10, IC 95% 0.05 - 0.20).

- Progressione con follow up medio di 5 anni drammaticamente a favore del trapianto (HR 0.14, IC 95% 0.08 - 0.24).

Gli studi che confrontavano trapianto con TACE o STACE hanno dimostrato:

- Sopravvivenza con follow up medio di 5 anni drammaticamente a favore del trapianto vs. superselective TACE (HR 2.21, IC 95% 1.13 - 4.64).
- Mortalità globale con follow up medio di 5 anni drammaticamente a favore del trapianto vs. TACE (HR 0.06, IC 95% 0.01 - 0.27).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli studi presi in esame hanno osservato un tasso di complicanze a breve termine nel confronto tra trapianto e resezione leggermente a sfavore del primo (RR 1.16, IC 95% 0.80 - 1.70).

Certezza globale delle prove

Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa.

Per il confronto TRAPIANTO verso RESEZIONE EPATICA, la certezza delle prove è stata giudicata moderata, considerando gli esiti di importanza critica mortalità e sopravvivenza libera da malattia, in quanto derivante da studi osservazionali che riportano una dimensione grande dell'effetto (Rischio Relativo >2).

Per il confronto TRAPIANTO verso ALTRI INTERVENTI, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa, in quanto derivante da studi osservazionali con elevato rischio di distorsione sistematica e di imprecisione.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 documenti. Sono stati letti in estenso 12 studi. Nessuno studio è stato incluso.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili favorisca il trapianto rispetto alla resezione o altre terapie.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° ottobre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 356 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (20). Lo studio riporta i costi di cura per HCC espressi in dollari canadesi.

Per quanto riguarda, invece, i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021 e alle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto alla rimborsabilità delle terapie sistemiche.

Il costo totale previsto per il solo intervento (trapianto) è risultato pari a 50.000,00 euro, mentre per il confronto, a seconda del trattamento considerato (resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche) non è risultato mai superiore ai 6.000,00 euro.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° ottobre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 356 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

È stato identificato uno studio di costo-efficacia.

Questo studio (21) ha analizzato il rapporto costo-efficacia del trapianto di fegato per HCC rispetto alle terapie alternative in pazienti oltre i criteri di Milano. Nello studio si utilizza l'*Alpha-Fetoprotein (AFP) model* per definire

l'intero spettro dei possibili stadi di avanzamento tumorale. Lo studio, attraverso un modello di Markov, ha stimato il “life time utility” del trapianto simulando lo scenario di un ipotetico studio randomizzato e controllato, analizzando i dati di 5134 pazienti consecutivi con HCC inclusi nel database ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer Group).

Lo studio ha dimostrato che, per valori di AFP model score 5 e 6, il trapianto per HCC è costo-efficace rispetto alla TACE o alla terapia sistemica in un paziente con età ≤ 60 anni, con Indice di Child Pugh B o C.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 documenti. Sono stati letti in extenso 12 studi. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente ridotta, stante una diversa probabilità di accedere al trapianto in relazione alla area geografica in cui il paziente risiede.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 documenti. Sono stati letti in extenso 12 studi. Nessuno studio è stato incluso.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato

L'accettabilità per il paziente è risultata elevata: Il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78.3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisce un aumento di sopravvivenza. Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto;

tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.

Il panel ha ritenuto che per il sistema sanitario, l'accettabilità dell'intervento (trapianto) è condizionata da fattori economici, organizzativi e disponibilità di organi trapiantabili, che possono variare nelle diverse regioni.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 44 documenti. Sono stati letti in extenso 14 studi, 13 dei quali stati esclusi in quanto in uno studio i partecipanti non rientravano nei criteri di inclusione e 12 studi rimanenti non valutavano gli esiti d'interesse.

In conclusione, è stato incluso un solo studio (22) che riporta informazioni relative all'attività dei centri trapianti raccolte attraverso interviste ai clinici dei diversi centri. Hanno completato l'intervista il 51% di 174 clinici a cui è stata proposta.

La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all'anno. Nel 39% di questi centri, l'attesa in lista per trapianto da HCC variava da 3 a 6 mesi, nel 29% variava da 6 a 12 mesi e nel 28% da 0 a 3 mesi. L'82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di utilizzare i criteri di Milano per la selezione dei pazienti candidabili al trapianto. Il 41% degli intervistati ha dichiarato di prendere in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati, infine, ha dichiarato di trattare l'HCC prima del trapianto.

Inoltre, sono state considerate le informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per trapianto ed il numero di esclusioni dalla lista prima dell'intervento riportate negli studi inclusi nell'analisi degli esiti di efficacia. Tre studi riportavano queste informazioni (18-19;23).

Il tempo medio di attesa è stato 53 giorni (range 2-2484 giorni) nello studio di Canter 2011 (23), 3 mesi (range 1-24 mesi) nello studio di Facciuto 2008 (15), e 6.9 mesi (range 0.3-13.1 mesi) nello studio di Cho 2017 (17).

Bibliografia

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;14:334(11):693-9.
2. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); AISF Expert Panel. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):712-23.
3. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant.* 2007;7:2587-2596.
4. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.
5. Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl.* 2008;14:935-945.
6. Bonadio I, Colle I, Geerts A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria: long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant.* 2015;29:425-433.
7. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994.
8. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* 2017;66(3):552-559.
9. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015;62:158-165.
10. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128-139.
11. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004;239(2):150-9.
12. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in

patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077-2088.

13. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, et al. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, transarterial chemoembolization, and ablation. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(8):1698-1708.
14. Li C, Wen TF, Yan L, et al. Liver resection versus liver resection plus TACE for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. *J Surg Res*. 2017;209:(8-16).
15. Facciuto M, Koneru B, Rocca J, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1383-91.
16. Lee, KK, Kim DG, Moon I, et al. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101(1):47-53.
17. Cho Y, Lee JH, Lee DH, et al. Comparison of treatment outcome between living donor liver transplantation and Sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Oncotarget* 2017;8(29):47555-47564
18. Heinzow HS, Brockmann JG, Vahler M, et al. Liver transplantation versus supraselective transarterial chemoembolization in palliative patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan Criteria - Is it time for a more individual approach? *Annals of Transplantation* 2013;18:515-24.
19. Kim J, Kwon C, Joh J, et al. Patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Should we perform transarterial chemoembolization or liver transplantation? *Transplantation Proceedings* 2010;42(3):821-4.
20. Thein HH, Isaranuwachai W, Campitelli MA, et al. Health Care Costs Associated with Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Study. *Hepatology* 2013;58(4):1375-84.
21. Vitale A, Farinati F, Burra P, et al. Utility-based criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: a multicenter cohort study using the alpha-fetoprotein model as a survival predictor. *Liver Transpl*. 2015;21(10):1250-8.
22. Van Kleek EJ, Schwartz JM, Rayhill SC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a survey of practices. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):643-7.
23. Canter R, Patel S, Kennedy T, et al. Comparative analysis of outcome in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the milan criteria treated with liver transplantation versus partial hepatectomy. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:466-471.

Quesito n.7 *Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato “in prima linea”, resezione o termoablazione), è indicata la resezione o termoablazione seguita da trapianto in caso di recidiva/progressione (trapianto “di salvataggio”) rispetto al trapianto proposto in prima linea?*

P (partecipanti): pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale

I (intervento): resezione o termoablazione + eventuale trapianto “di salvataggio” alla recidiva neoplastica

C (comparatore): trapianto “in prima linea”

O (esiti): sopravvivenza; sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti); mortalità peri-operatoria; complicanze

Raccomandazione.

Per i pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica seguita, in caso di recidiva neoplastica, da trapianto "di salvataggio" rispetto al trapianto in prima linea.

Considerazioni per l'implementazione

La strategia del SLT andrebbe valutata nell'ottica più ampia della disponibilità di donazione paziente-specifica (disponibilità di un donatore vivente, gruppo sanguigno raro, eccetera) e della “domanda” di trapianto in quella specifica area geografica (grandezza ed eterogeneità della lista d'attesa).

Questa strategia può essere un modo razionale di gestire il problema dell'insufficienza di organi trapiantabili e quindi delle liste d'attesa al trapianto, specialmente per pazienti con età non prossima al limite di trapiantabilità, purché i risultati della resezione siano buoni, sia possibile scegliere questa opzione per i pazienti con rischio di recidiva più basso, e le valutazioni durante il follow-up siano organizzate in modo tale da rendere possibile l'individuazione precoce di eventuali recidive quando il paziente è ancora trapiantabile.

La raccomandazione finale del panel ha tenuto conto anche del limite della strategia curativa seguita da SLT, così come dei limiti della strategia che opta per il trapianto in prima linea (principio del “beneficio del trapianto” e del

“danno al resto della lista d’attesa”), poiché entrano in gioco variabili strettamente dipendenti dalle caratteristiche locali del rapporto tra risorsa di donazione e domanda/competizione in lista d’attesa per il trapianto.

Considerazioni relative ai sottogruppi

La scelta della resezione con ricorso al trapianto "di salvataggio" in caso di recidiva deve essere fatta con particolare cautela per pazienti che hanno un’età prossima al limite di trapiantabilità e che rischiano pertanto di non poter più usufruire del trapianto di salvataggio nel caso in cui la recidiva si presenti dopo il superamento di tale limite di età (24). I membri del panel rappresentanti dei pazienti sottolineano che questa opzione NON dovrebbe essere utilizzata per questi pazienti.

Affinché i risultati della resezione siano buoni, è ragionevole scegliere questa opzione per i pazienti con rischio di recidiva più basso, ed organizzare le valutazioni durante il follow-up in modo tale da rendere possibile l’individuazione precoce di eventuali recidive quando il paziente è ancora trapiantabile.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L’analisi del ruolo del trapianto cosiddetto “di salvataggio” (SLT), eseguito alla comparsa della recidiva tumorale dopo trattamento potenzialmente radicale (resezione o termoablazione) è particolarmente complessa per i diversi fattori che possono influenzarne il risultato, quali: a) caratteristiche del primo tumore; b) tipo di ricorrenza (precoce o tardiva, singola o multifocale, intraepatica locale o distante); c) applicabilità di terapie alternative al trapianto; d) tempi di attesa in lista per SLT e) disponibilità di trapianto da vivente (LDLT). In virtù di questa complessità, non sono purtroppo disponibili studi randomizzati e controllati che confrontano il SLT con il trapianto in prima linea.

Vanno considerati due elementi che giocano potenzialmente a favore della strategia terapia radicale (resezione o termoablazione) seguita da SLT rispetto al trapianto in prima linea.

Il primo elemento è che la proporzione di pazienti non eleggibili al SLT al momento della recidiva dell’HCC è estremamente variabile e dipende dalla selezione dei pazienti da sottoporre a resezione o termoablazione, dalla efficienza della sorveglianza della recidiva, e dai criteri trapiantologici adottati al momento della recidiva stessa (1).

Uno studio (2) mostra però un secondo elemento potenzialmente a favore della strategia che include il SLT. Ben il 36% dei pazienti sottoposti a resezione epatica non ha sviluppato recidiva di HCC durante il periodo di follow-up

dello studio. Esiste cioè una proporzione di pazienti che può “guarire” anche dopo una potenziale terapia curativa non trapiantologica, e questo implica un chiaro “risparmio netto” di organi rispetto alla strategia del trapianto in prima linea. Se poi includiamo nel concetto di “successo” della strategia che include il SLT, oltre ai pazienti senza recidiva, anche i pazienti sottoposti a SLT che non hanno avuto ricorrenza post trapianto, il tasso di successo sale al 56% (2).

Il secondo elemento, quello più importante, potenzialmente a favore della strategia che prevede il SLT è il problema della drammatica discrepanza tra la scarsa risorsa di donazione e la “domanda” di trapianto (3). Il paziente con HCC trattabile con terapie potenzialmente curative (resezione o termo-ablazione) compete infatti con altri pazienti che hanno una forte indicazione al trapianto nella stessa area geografica, che sono non solo i pazienti con HCC non trattabile con terapie curative, ma anche i pazienti con cirrosi scompensata od altre patologie epatiche benigne o maligne (3). Anche la scelta della strategia che prevede il SLT si ispira quindi al principio del “beneficio del trapianto” (guadagno prognostico rispetto a possibili terapie alternative) con l’obiettivo di fornire gli organi disponibili ai pazienti senza alternative terapeutiche potenzialmente radicali (4). Si ispira inoltre al principio della limitazione del “danno agli altri pazienti in lista d’attesa”, poiché ogni qualvolta si decide di assegnare un organo in prima linea ad un paziente con HCC potenzialmente trattabile con terapie radicali, si aumenta contestualmente il tempo di attesa per il trapianto dei pazienti in lista d’attesa che quindi vengono esposti ad un rischio aggiuntivo di morte in lista o uscita per progressione neoplastica dalla lista stessa (3).

Risulta evidente che, se tale confronto viene effettuato nella prospettiva della “intenzione di trattare”, il trapianto potrebbe risultare “gerarchicamente” superiore in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia rispetto a qualsiasi terapia alternativa e indipendentemente dallo stadio tumorale, (5) per due vantaggi intrinseci del trapianto: a) è la terapia oncologicamente più radicale; b) è l’unica terapia che cura simultaneamente sia il tumore che la epatopatia cronica sottostante. La possibilità di effettuare un SLT dopo una terapia alternativa potenzialmente radicale (resezione o termoablazione) potrebbe essere in grado di colmare solo parzialmente questo “gap” intrinseco, poiché, come dimostrato in uno studio multicentrico retrospettivo europeo, solo una parte (un terzo in questo studio) dei pazienti potenzialmente trapiantabili in prima linea, rimane eleggibile al SLT al momento della recidiva neoplastica (6).

La possibile perdita dell’accessibilità al SLT al momento della recidiva neoplastica rappresenta dunque il principale limite di questa strategia.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione delle stesse fino al 26 settembre 2021, senza limitazioni di lingua o di tipo di pubblicazione. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.

La strategia di ricerca ha identificato 452 documenti, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 34 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e letti in extenso.

Quindici studi rispondevano ai criteri di inclusione: 5 revisioni sistematiche (SR) (7-11) e 10 studi primari. Tutti gli studi primari erano inclusi nella SR di più recente pubblicazione; non è stato identificato nessuno studio pubblicato dopo la data di pubblicazione della SR più recente (2018) o precedentemente ma non incluso nella SR. In conclusione, sono stati esclusi 33 articoli ed è stata considerata una SR (10), in quanto è risultata la più aggiornata e quella di migliore qualità metodologica. La revisione include studi comparativi che confrontano il trapianto di salvataggio dopo resezione epatica con il trapianto in prima linea in pazienti con HCC. La revisione include 20 studi di coorte (retrospettivi o caso-controllo) pubblicati fra il 2003 e il 2017 con un totale di 9879 pazienti. L'età dei partecipanti variava da 40 a 70 anni. La durata media del follow-up variava da 12 mesi a 5 anni. Gli studi primari sono stati condotti in Francia, Corea, Spagna, Italia, Cina, USA e India.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Gli studi presi in esame hanno osservato:

- Mortalità ad un follow up medio di 1 anno moderatamente a favore della strategia SLT (OR 0.86, IC 95% 0.75 - 0.98).
- Mortalità ad un follow up medio di 3 anni moderatamente a favore della strategia SLT (OR 0.85, IC 95% 0.76 - 0.96).
- Mortalità ad un follow up medio di 5 anni moderatamente a favore della strategia SLT (OR 0.85, IC 95% 0.76 - 0.96).
- Recidiva ad un follow up medio di 1 anno moderatamente a favore della strategia SLT (OR 0.86, IC 95% 0.75 - 0.99).
- Recidiva ad un follow up medio di 3 anni a favore della strategia SLT (OR 0.56, IC 95% 0.39 - 0.81).
- Recidiva ad un follow up medio di 5 anni a favore della strategia SLT (OR 0.75, IC 95% 0.66 - 0.86).

Si deve tener presente che la meta-analisi presa in considerazione confronta SLT e trapianto in prima linea con la metodica “per protocollo”, ossia confrontando gli esiti occorsi nei due gruppi esclusivamente dal giorno del trapianto, indipendentemente che questo sia stato eseguito dopo un primo trattamento potenzialmente radicale a causa di ricorrenza tumorale (SLT) o si trattasse di primo trattamento del tumore (trapianto in prima linea). Il confronto tra queste due strategie dovrebbe viceversa essere realizzato con l’approccio della “intenzione di trattare”, ossia iniziando il periodo di follow up nel momento in cui l’HCC viene trattato per la prima volta dalla esecuzione della resezione o termoblazione seguite da eventuale SLT in caso di ricorrenza tumorale e dal momento della esecuzione del trapianto in prima linea. I risultati di questa meta-analisi vanno dunque considerati con cautela in quanto non tengono conto dei pazienti usciti dallo studio per morte o progressione prima di ricevere il trapianto.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli studi presi in esame hanno osservato:

- Complicanze vie biliari, lievemente a sfavore del SLT (OR 1.14, IC 95% 0.94 - 1.40).
- Sepsis, lievemente a sfavore del SLT (OR 1.14, IC 95% 0.63 - 2.06).
- Sanguinamento post-operatorio, a sfavore del SLT (OR 1.32, IC 95% 1.03 - 1.71).
- Complicanze vascolari, a sfavore del SLT (OR 1.35, IC 95% 0.98 - 1.85).
- Mortalità operatoria, a sfavore del SLT (OR 2.00, IC 95% 1.21 - 3.31).

Certezza globale delle prove

Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata bassa.

•Per tutti gli esiti desiderabili: La certezza è stata giudicata bassa in quanto deriva da studi osservazionali condotti con aggiustamento per i principali fattori di confondimento.

•Per tutti gli esiti indesiderabili: la certezza è stata giudicata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali, condotti con aggiustamento per i principali fattori di confondimento, ma con stime imprecise. Inoltre, i risultati sono stati considerati scarsamente applicabili alla realtà attuale in quanto i dati derivano da studi datati, nei quali verosimilmente non veniva utilizzato l’approccio resettivo in laparoscopia (solo 4 studi riportano questa informazione,

dei quali 3 riferiscono di aver utilizzato l'approccio laparotomico e uno riporta che l'approccio laparoscopico è stato utilizzato nel 50% dei pazienti).

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 528 record. Sono stati acquisiti in full text 22 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili sia "probabilmente a favore dell'intervento".

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 464 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, è stato consultato il Nomenclatore Tariffario anno 2021.

Il costo totale previsto per il solo intervento (trapianto) è risultato pari a 50.000,00 euro rispetto ai costi relativo a RFA (3.500 euro) o resezione (5.500 euro).

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 464 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Sono stati identificati 2 studi di costo-efficacia.

Uno studio (13) ha stimato, mediante modelli di simulazione di Markov, il rapporto costo-efficacia del trapianto in prima linea rispetto al trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale in pazienti di età inferiore ai 60 anni, in classe A dell'Indice di Child-Pugh A, con HCC singolo ≤ 5 cm, sia entro che oltre i criteri di trapiantabilità. La prospettiva con cui sono stati analizzati i costi non è esplicitata e neanche l'orizzonte temporale. Il trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale ha comportato un'aspettativa di vita più lunga e un'aspettativa di vita aggiustata alla qualità a un costo inferiore rispetto al trapianto in prima linea.

In particolare, i risultati dell'analisi hanno mostrato un costo del trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale di \$ 206,920 e per il trapianto in prima linea di \$ 255,557.

Il secondo studio (14) ha stimato, mediante modelli di simulazione di Markov, il rapporto costo-efficacia del trapianto in prima linea rispetto al trapianto di salvataggio dopo resezione epatica o RFA in pazienti in classe A di Child-Pugh con HCC singolo ≤ 5 cm o con ≤ 3 tumori ciascuno ≤ 3 cm, utilizzando un orizzonte temporale di 10 anni. Il trapianto di prima linea è risultato superiore e dominante rispetto sia al trapianto di salvataggio dopo resezione epatica che dopo RFA.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 528 documenti. Sono stati letti in extenso 22 studi tutti sono stati esclusi.

Il panel ha ritenuto che l'intervento aumenti l'equità. Il trapianto "di salvataggio", infatti, ottimizza il "beneficio" dell'intervento (inteso come differenza di sopravvivenza offerta dal trapianto rispetto ad altra terapia radicale) e riduce la richiesta di organi da trapiantare. In una condizione di insufficiente disponibilità di organi trapiantabili, questa strategia consente un utilizzo più equo degli organi disponibili offrendoli soprattutto ai pazienti non suscettibili

di trattamenti radicali alternativi al trapianto, i quali avrebbero il maggiore svantaggio in termini di sopravvivenza dal non essere trapiantati.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 528 documenti. Sono stati letti in estenso 22 studi e tutti sono stati esclusi.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato. L'accettabilità del trapianto per il paziente è risultata elevata: il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78.3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisce un aumento di sopravvivenza. Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto; tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.

Il panel ha ritenuto pertanto che l'accettabilità della resezione o termoablazione + eventuale trapianto "di salvataggio" alla recidiva neoplastica sia "variabile" a seconda della prospettiva del paziente e dei clinici.

È probabilmente non accettabile per i pazienti, in quanto il trapianto offre una qualità di vita superiore (curando sia il tumore che la malattia epatica sottostante) ed evita il rischio (seppure basso) di non poter accedere al trapianto "di salvataggio" a causa del superamento del limite di età o a causa delle caratteristiche oncologiche della recidiva.

È probabilmente accettabile per i clinici, in quanto il trapianto “di salvataggio” ottimizza il “beneficio” dell’intervento (inteso come differenza di sopravvivenza offerta dal trapianto rispetto ad altra terapia radicale) e riduce la richiesta di organi da trapiantare, consentendo un utilizzo più equo degli organi disponibili.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 528 documenti. Sono stati letti in estenso 22 studi, 21 dei quali sono stati esclusi.

È stato incluso lo studio di Van Kleek del 2006 (14) che ha raccolto informazioni relative ai centri trapianti e alle terapie per HCC attraverso interviste ai clinici dei centri trapiantologici. Hanno completato l’intervista il 51% di 174 clinici a cui è stata proposta.

La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all’anno. Nel 39% di questi centri, l’attesa in lista per trapianto da HCC variava da 3 a 6 mesi, nel 29% variava da 6 a 12 mesi e nel 28% da 0 a 3 mesi. L’82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di utilizzare ai criteri di Milano per la selezione dei pazienti candidabili al trapiantare; il 41% degli intervistati ha riferito di prendere in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati, infine, ha dichiarato di trattare l’HCC prima del trapianto.

Inoltre, sono state considerate le informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per trapianto ed il numero di esclusioni dalla lista prima dell’intervento riportate negli studi inclusi nell’analisi degli esiti di efficacia. Sono stati analizzati i dati di 9 studi (15-23). L’analisi non ha mostrato differenze significative tra l’intervento e il controllo.

Bibliografia

1. Gelli M, Sebah M, Porcher R, et al. Liver Resection for early hepatocellular carcinoma: preoperative predictors of non-transplantable recurrence and implications for treatment allocation. *Ann Surg.* 2020;272:820-826.
2. de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2018;67:204-215.
3. Cillo U, Vitale A, Volk ML, et al. Liver transplantation for T2 hepatocellular carcinoma during the COVID-19 pandemic: A novel model balancing individual benefit against healthcare resources. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1416.
4. Vitale A, Volk M, Cillo U. Transplant benefit for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9183-8.
5. Vitale A, Farinati F, Pawlik TM, et al. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Liver Int.* 2019;39(8):1478-1489.
6. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg.* 2016;264:155-63.
7. Li HY, Wei YG, Yan LN, et al. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(19):2415–2422.
8. Murali AR, Patil S, Phillips KT, et al. Locoregional therapy with curative intent versus primary liver transplant for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2017;101(8):e249–e257.
9. Xiong Q, Geng TT, He L, et al. Harm and benefits of salvage transplantation for hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. *Transplantation Proceedings* 2019;48(10):3336–3347.
10. Yadav D K, Chen W, Bai X, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of Transplantation* 2018;23:524–545.
11. Zhu Y, Dong J, Wang WL, et al. Short- and long-term outcomes after salvage liver transplantation versus primary liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Transplantation Proceedings* 2013;45(9):3329–3342.
12. Yadav DK, Chen W, Bai X, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant.* 2018;23:524-545.
13. Majno P, Sarasin F, Menth G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-

oriented decision analysis. *Hepatology*. 2000;31(4):899-906.

14. Van Kleek EJ, Schwartz JM, Rayhill SC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a survey of practices. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):643-7.
15. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A reasonable strategy? *Annals of Surgery* 2003;238(4):508–519.
16. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2003;238(6):885–893.
17. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transplant*. 2008;8:1177-1185.
18. Facciuto M, Koneru B, Rocca J, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1383-91.
19. Liu F, Wei Y, Wang W, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma within UCSF criteria after liver resection. *PLoS ONE* 2012;(11).
20. Margarit C, Escartín A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class a patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005;11(10):1242–1251.
21. Sapisochin G, Bilbao I, Balsells J, et al. Optimization of liver transplantation as a treatment of intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence after partial liver resection: Experience of a single European series. *World Journal of Surgery* 2010;34(9):2146–2154.
22. Scatton O, Zalinski S, Terris B, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: Resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2008;14(6):779–788.
23. Vernnarecci G, Antonini E, Santoro R, et al. First-line liver resection and salvage transplantation are increasing therapeutics strategies for patients with hepatocellular carcinoma and child A cirrhosis. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1857-60.
24. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, et al. What is the probability of being too old for salvage transplantation after hepatocellular carcinoma resection? *Dig Liver Dis*. 2012;44(6):523-9.

Quesito n.8 *Nei pazienti con HCC oltre i criteri di trapiantabilità adottati dal centro trapianti è indicata la procedura di “downstaging” seguita da trapianto rispetto ai trattamenti disponibili senza trapianto?*

P (partecipanti): pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità del centro trapianti

I (intervento): *downstaging* + trapianto

C (comparatore): trattamenti disponibili senza trapianto

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione.

Per i pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità adottati dal centro trapianti, il panel raccomanda la procedura di *downstaging* per cercare di ricondurre il paziente ad una potenziale candidabilità al trapianto di fegato rispetto alle altre terapie disponibili senza trapianto.

Giustificazione

Un *downstaging* efficace (risposta parziale o completa) si associa a sopravvivenze post-trapianto simili a quelle ottenute nei pazienti che rispettano ab initio i criteri di selezione per trapianto adottati dal centro. Nei pazienti con HCC in stadio intermedio-avanzato il guadagno di sopravvivenza ottenibile dalla combinazione *downstaging* + trapianto è assai elevato rispetto a strategie terapeutiche alternative (terapia sistemica, ablazione, terapie intra-arteriose). Posto che l'assenza o l'ampliamento dei criteri di accesso al *downstaging* comporta un aumento del tasso di fallimenti della procedura, la fattibilità di questa strategia terapeutica deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con HCC di stadio intermedio/avanzato e senza controindicazioni extra-oncologiche al trapianto.

Considerazioni per l'implementazione

Un aspetto cruciale del *downstaging* riguarda i criteri di accesso, cioè le caratteristiche dei pazienti ai quali viene proposto il *downstaging* (1). Infatti, l'utilizzo di diversi criteri di accesso potrebbe influenzare due importanti esiti: a) il tasso di insuccesso del *downstaging* e il successivo rischio di dropout per progressione in attesa del trapianto (2); b) gli esiti dopo il trapianto, in particolare il rischio di morte per ricorrenza dell'HCC (1).

Se la valutazione dell'effetto dell'intervento viene effettuata nell'ottica della “intenzione a trattare”, cioè se l'inizio della valutazione di follow up coincide con l'inizio del *downstaging*, le sopravvivenze globali sono fortemente ridotte dall'elevata percentuale (21-50%) di casi che non completano il programma per mancata risposta alla terapia con conseguente progressione tumorale o per peggioramento della funzione epatica o per altre cause (3). Oltre i criteri

di accesso, anche il valore di AFP e la classe Child Pugh (4-5) possono influenzare il tasso di successo del *downstaging*.

Una consensus Conference Italiana sui criteri di allocazione al trapianto di fegato (6), ed un recente “position paper” della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (7), non hanno stabilito criteri di partenza per la selezione dei pazienti da sottoporre a *downstaging*. Ciò che viene considerato più importante è la risposta parziale o completa alle terapie loco-regionali o sistemiche (*downstaging* assoluto o biologico), dopodiché i pazienti in cui il *downstaging* ha avuto successo rientrano nella categoria con il massimo punteggio di priorità per il trapianto, stante la relativamente buona prognosi dopo trapianto e la temporaneità dei risultati dei trattamenti locoregionali di contenimento del tumore (6).

Forza della raccomandazione: Forte a favore dell'intervento.

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Il termine “*downstaging*” (miglioramento dello stadio) si riferisce al tentativo di ridurre il carico di malattia tumorale attraverso la resezione, le terapie locoregionali (TACE seguita da resezione o ablazione (2;5;8-21) radioembolizzazione transarteriosa (22-23) o la terapia sistemica, al fine di fare rientrare il paziente nei criteri di trapiantabilità previsti dal centro trapianti di riferimento.

È possibile distinguere due categorie di *downstaging*: “relativo” e “assoluto”. Il *downstaging* relativo ha lo scopo di fare rientrare il paziente nei criteri di trapiantabilità adottati dal centro. Nella maggior parte degli studi nei quali è stato utilizzato questo criterio, che può essere definito anche come “morfologico”, i pazienti in stadio intermedio avanzato ed in assenza di invasione vascolare o biliare, venivano considerati eleggibili al trapianto quando il *downstaging* riportava lo stadio di malattia entro i criteri di Milano (Milano-in) (8-11). Un recente studio americano (12) ha però evidenziato il ruolo prognostico dell'alfa-fetoproteina (AFP) nel *downstaging*, mostrando come l'abbattimento dei livelli di AFP al di sotto di valori predefiniti (ad esempio, 500 o 100 ng/mL) si associ a risultati del trapianto simili a quelli ottenuti nei pazienti Milano-in ab initio. Questo dato sottolinea l'importanza di considerare, tra i criteri di valutazione della risposta alla terapia e della conseguente selezione dei pazienti candidabili al trapianto, anche gli indicatori di aggressività (18).

Il *downstaging* assoluto (o biologico) ha viceversa l'obiettivo di ottenere una risposta efficace (risposta parziale o completa) e persistente alle terapie locoregionali, indipendentemente da prestabiliti criteri di arrivo. Questa strategia è

stata valutata per la prima volta con lo studio retrospettivo di Otto 2006 (19), nel quale i pazienti con buona risposta parziale alla chemioembolizzazione (TACE) presentavano una sopravvivenza a 5 anni dal trapianto sovrapponibile a quella dei controlli Milano-in ab initio, indipendentemente dal fatto che fossero rientrati o meno nei criteri di Milano. Studi successivi hanno confermato che la risposta alle terapie locoregionali può rappresentare uno dei fattori chiave nel processo di selezione dei pazienti candidabili al trapianto, in virtù della sua capacità di identificare coloro che hanno una biologia tumorale più favorevole, che comporta bassi tassi di recidiva post-trapianto (5;20-21).

Secondo questo approccio, una buona risposta radiologica alla terapia locoregionale prima dell'immissione in lista (*downstaging*) o durante l'attesa del trapianto (terapia neoadiuvante) identifica i casi per i quali si possono attendere buoni risultati del trapianto a medio e lungo termine. In effetti, la buona risposta al trattamento è spesso associata a marcatori istopatologici di buona prognosi, quali l'assenza di invasione micro-vascolare e un grado di indifferenziazione del tumore medio basso (10;23).

Inoltre, per meglio inquadrare il grado di aggressività della neoplasia, la maggioranza dei protocolli di *downstaging*, adotta il cosiddetto "test del tempo", ossia la presenza del requisito "durata della stabilità" che prevede il mantenimento dei risultati ottenuti con la terapia locoregionale per un certo tempo (usualmente almeno 3 mesi). La buona risposta alla terapia e la "durata della stabilità" fanno del *downstaging* (relativo o assoluto) un sistema di selezione migliore della classificazione morfologica di stadio (21).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 maggio 2021, senza limitazioni di lingua o tipo di pubblicazione. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca.

La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti, dopo rimozione dei duplicati. 23 studi sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e letti in extenso dei quali 21 sono stati esclusi.

Due studi sono stati inclusi: uno studio controllato randomizzato (RCT) (21) ed uno studio di coorte (14).

Lo studio RCT (21) è stato condotto in Italia e include 45 pazienti con HCC oltre i criteri di Milano, assenza di invasione macrovascolare o estensione extraepatica del tumore, sopravvivenza stimata post-trapianto di almeno 5 anni, buona funzionalità epatica (Child-Pugh A-B7) che avevano risposto alla terapia di *downstaging* con terapia locoregionale, chirurgica o sistemica e avevano ricevuto Sorafenib per 3 mesi. L'età media era di 57 anni, il 98.5%

erano maschi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trapianto oppure a proseguire il follow-up ricevendo terapia locoregionale, chirurgica o sistemica (resezione epatica, ablazione, TACE e SIRT in varie combinazioni). Il follow-up mediano era di 71 mesi.

Lo studio osservazionale prospettico (14) è stato condotto in Cina e includeva 66 pazienti con HCC intermedio che rientrava nei criteri di selezione per *downstaging*: tumore singolo di diametro <8 cm oppure 2 o 3 tumori <5 cm e con diametro totale <8cm, senza invasione vascolare e che avevano risposto alla terapia di *downstaging* locoregionale (TACE e/o RFA). I pazienti sono poi stati sottoposti a resezione se avevano cirrosi e funzione epatica preservata (n: 35) oppure a trapianto se la resezione subtotale non era fattibile per ragioni anatomiche e vi era disponibilità di un fegato da donatore vivo o da cadavere (n: 31). L'età media era di 44 anni; i maschi erano il 60%. Il follow-up medio è stato di 3.65 anni (DS 1.7). I pazienti erano simili nei due gruppi per le caratteristiche basali.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Gli studi presi in esame hanno dimostrato:

TRAPIANTO rispetto a TERAPIA LOCOREGIONALE, CHIRURGICA O SISTEMICA (studio randomizzato)

- Mortalità con follow up medio di 5 anni nettamente a favore del trapianto (HR 0.32, IC 95% 0.11 - 0.92).
- Sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) con follow up medio di 5 anni nettamente a favore del trapianto (HR 0.20, IC 95% 0.07 - 0.57).

TRAPIANTO rispetto a RESEZIONE IN PAZIENTI CHE AVEVANO RISPOSTO AL *DOWNSTAGING* (studio osservazionale)

- Mortalità con follow up medio di 1 anno lievemente a sfavore del trapianto (HR 1.51, IC 95% 0.37 - 6.21).
- Mortalità con follow up medio di 3 anni lievemente a favore del trapianto (HR 0.85, IC 95% 0.32 - 2.17).
- Mortalità con follow up medio di 5 anni lievemente a favore del trapianto (HR 0.72, IC 95% 0.32 - 1.62).
- Sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) con follow up medio di 1 anno lievemente a sfavore del trapianto (HR 1.41, IC 95% 0.42 - 4.79).
- Sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) con follow up medio di 3 anni senza differenze tra trapianto e resezione (HR 1.00, IC 95% 0.44 - 2.88).

- Sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) con follow up medio di 5 anni lievemente a favore del trapianto (HR 0.81, IC 95% 0.42 - 1.55).

È da considerare che la grande maggioranza delle evidenze oggi disponibili in merito ai risultati di questa pratica proviene da studi non controllati che dimostrano che il *downstaging*, se efficace nel ridurre la massa tumorale, si associa a sopravvivenze post-trapianto simili a quelle ottenute nei pazienti che rispettano ab initio i criteri di selezione per trapianto adottati dal centro (8-20;24). Due di questi studi sono monocentrici prospettici (1-4), gli altri sono mono o multi centrici retrospettivi (5;12-20).

Anche la sopravvivenza libera da recidiva è spesso sovrapponibile, sebbene un recente lavoro riporti, a parità di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni, un aumento non significativo delle recidive nel gruppo *downstaging* rispetto ai controlli (18). Analogamente, in uno studio monocentrico italiano (25) riguardante 43 pazienti sottoposti con successo a *downstaging* (passaggio dallo stadio T3 al T2), la sopravvivenza a 5 anni dal trapianto è risultata inferiore (seppure non significativamente) a quella dei pazienti inizialmente in stadio T2 (62% vs 76%) e la percentuale di recidive tumorali più alta (20.9% vs 7.6%).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli studi presi in esame hanno dimostrato:

TRAPIANTO rispetto a TERAPIA LOCOREGIONALE, CHIRURGICA O SISTEMICA (studio randomizzato)

- Eventi avversi seri richiedenti ospedalizzazione (> 3 giorni): grado 5 senza differenze (9% in entrambi i gruppi); grado 3 e 4 tendenzialmente più frequenti con il trapianto (30%) rispetto al controllo (9%).

TRAPIANTO rispetto a RESEZIONE IN PAZIENTI CHE AVEVANO RISPOSTO AL *DOWNSTAGING* (studio osservazionale)

- Complicanze operatorie più frequenti con il trapianto (RR 2.12, IC 95% 1.04 - 4.30).

Certezza globale delle prove

La certezza delle prove è stata giudicata bassa a causa della grande imprecisione delle stime dello studio randomizzato e del rischio di distorsione sistematica nello studio osservazionale.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 44 documenti. Sono stati valutati in estenso 14 studi, che sono stati esclusi.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento. Tale bilancio risulta già "a priori" favorevole al trapianto in quanto si tratta di una terapia curativa sia per il tumore che per la sottostante cirrosi, rispetto ai trattamenti locoregionali, alcuni dei quali (resezione ed ablazione) possono, nella migliore delle ipotesi, curare solo il tumore. La perplessità etica di molti centri trapianto e comitati etici in merito alla conduzione di studi randomizzati su questo argomento rende ragione della unicità dell'evidenza e della scarsissima dimensione campionaria in questa.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

È stato incluso uno studio sulle risorse effettuato in Toscana del 2006 (26). I costi associati ai trattamenti di *downstaging* o al trapianto sono stati ottenuti in accordo al Nomenclatore Tariffario Regionale della Toscana e aggiustati per inflazione dal 1997 al 2005.

Come aggiornamento vengono riportati anche i dati del Nomenclatore Tariffario nazionale anno 2021 e delle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso delle terapie sistemiche.

Il costo totale previsto per il solo intervento (trapianto) è risultato pari a 50.000,00 euro, mentre per il trattamento di confronto il costo non è mai risultato superiore ai 6.000,00 euro.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 44 documenti. Sono stati valutati in estenso 14 studi che sono stati esclusi.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia ridotta in quanto la pratica del *downstaging* preliminare al trapianto di fegato non viene adottata da tutti i centri trapianto sul territorio nazionale.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 44 documenti. Sono stati valutati in estenso 14 studi che sono stati esclusi.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato.

L'accettabilità per il paziente è risultata elevata: Il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78.3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisca un aumento di sopravvivenza. Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto; tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.

Il panel ritiene quindi che l'accettabilità dell'approccio del *downstaging* sia elevata in quanto viene offerta la possibilità di accedere a una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e di una sottostante cirrosi, qualora la risposta al *downstaging* sia soddisfacente.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 44 documenti. Sono stati letti in estenso 14 studi, 13 dei quali sono stati esclusi.

È stato incluso uno studio (20) che ha raccolto informazioni relative ai centri trapianti e alle terapie per HCC. attraverso interviste ai clinici dei centri trapiantologici, Hanno completato l'intervista il 51% di 174 clinici a cui è stata proposta.

La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all'anno. Nel 39% di questi centri, l'attesa in lista per trapianto da HCC variava da 3 a 6 mesi, nel 29% variava da 6 a 12 mesi e nel 28% da 0 a 3 mesi. L'82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di utilizzare i criteri di Milano per la selezione dei pazienti da trapiantare; Il 41% degli intervistati ha dichiarato di prendere in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati, infine, ha dichiarato di trattare l'HCC prima del trapianto.

Inoltre, sono state considerate le informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per trapianto ed il numero di esclusioni dalla lista prima dell'intervento riportate negli studi inclusi nell'analisi degli esiti di efficacia.

Nello studio randomizzato (21) la mediana del tempo di attesa al trapianto per i 23 pazienti è stata di 3 mesi, senza alcuna differenza tra coloro che avevano presentato risposta completa o parziale al trattamento di *downstaging*.

Bibliografia

1. Lai Q, Vitale A, Halazun K, et al. Identification of an upper limit of tumor burden for downstaging in candidates with hepatocellular cancer waiting for liver transplantation: A West–East Collaborative Effort. *Cancers* 2020;12:452.
2. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, et al. Are there upper limits in tumor burden for down-staging of hepatocellular carcinoma to liver transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019;70:1185-1196.
3. Murali AR, Romero-Marrero C, Miller C, et al. Predictors of successful downstaging of hepatocellular carcinoma outside Milan criteria. *Transplantation* 2016;100:2391-2397.
4. Mehta N, Guy J, Frenette CT, et al. Excellent outcomes of Liver transplantation following down staging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria—a multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:955-964.
5. Vitale A, Scolari F, Bertacco A, et al. Sustained complete response after biological downstaging in patients with hepatocellular carcinoma: XXL-Like prioritization for liver transplantation or "Wait and See" Strategy? *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2406.
6. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al. I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015;15:2552-2561.
7. Burra P, Giannini EG, Caraceni P, et al. Specific issues concerning the management of patients on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Int.* 2018;38(8):1338-1362
8. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(12):1505-14.
9. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819-27.
10. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Longterm outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977
11. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2547-57.
12. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes. *Hepatology* 2019;69:1193-1205.

13. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, et al. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology*. 2020;71(3):943-954.
14. Lei J, Wang W, Yan LJ. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *Gastrointest Surg*. 2013;17:1440-1446.
15. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, et al. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg*. 2011;98(9):1201-8.
16. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma after downstaging without up-front stage restrictions. *J Am Coll Surg*. 2017;224(4):610-621.
17. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, et al. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36:433-439.
18. Toso C, Meeberg G, Andres A, et al. Downstaging prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: advisable but at the price of an increased risk of cancer recurrence – a retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32:163-172.
19. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006;12:1260-1267.
20. Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int*. 2016;36:688-695.
21. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:947-956.
22. Ettorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, et al. Yttrium -90 radioembolization for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *World J Surg*. 2017;41:241-249.
23. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17(Suppl 2):S44-57.
24. Lee S, Kim KW, Song G-W, et al. The real impact of bridging or downstaging on survival outcomes after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:721–733.
25. Ravaioli M, Odaldi F, Cucchetti A, et al. Long term results of down-staging and liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond the conventional criteria. *Sci Rep*. 2019;9:3781.
26. De Simone C, Vignali S, Petruccelli P, et al. Cost analysis of tumor downsizing for hepatocellular carcinoma liver transplant candidates. *Transplantation Proceedings* 2006;38:3561–3563.

Terapia ablativa

Quesito n 9. *Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile è indicato il trattamento combinato di ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa rispetto alla sola ablazione?*

P (partecipanti): Pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile

I (intervento): trattamento combinato ablazione percutanea +terapia intra-arteriosa

C (comparatore): sola ablazione

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione/recidiva, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con cirrosi compensata e singolo HCC di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile il panel suggerisce di non utilizzare il trattamento combinato terapia intra-arteriosa e ablazione percutanea rispetto alla sola ablazione

Giustificazioni

Per i pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile il panel ritiene che i dati emersi dagli unici due studi analizzati non permettano di concludere che l'utilizzo del trattamento combinato TACE+ablazione percutanea sia preferibile alla sola ablazione. Sebbene la terapia di combinazione sia oggi ampiamente utilizzata nella pratica clinica in situazioni particolari, il panel sottolinea la scarsità e la bassa qualità dei dati di confronto tra le due metodiche.

Considerazioni per l'implementazione

L'eventuale decisione di attuare la combinazione terapeutica ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa può essere presa in considerazione sulla scorta di una valutazione multidisciplinare.

Un altro aspetto ancora non definitivamente risolto riguarda la standardizzazione della terapia di combinazione TACE + ablazione per quanto attiene sia alla sequenza terapeutica (TACE seguita da ablazione percutanea o viceversa) sia all'intervallo di tempo che dovrebbe intercorrere tra esse (metodiche eseguite "simultaneamente" nella stessa seduta o in due sedute distanziate di 12-72 ore). Circa l'ordine della sequenza, quasi tutti gli esperti ritengono che sia preferibile effettuare prima la TACE, in quanto essa, provocando una devascularizzazione del nodulo, riduce il "sink

effect”, potenziando l’azione necrotizzante della termoablazione la quale, a sua volta, contrasterebbe la neoangiogenesi post-ischemica causata dalla TACE.

Per quanto riguarda l’intervallo fra i due trattamenti, quasi tutti gli studi prevedevano una stretta vicinanza temporale (mediamente 3 giorni) e solo in poche esperienze la termoablazione veniva eseguita “simultaneamente” con la TACE.

In effetti, quest’ultima modalità operativa comporta un notevole impegno organizzativo e non esiste evidenza in letteratura dimostri una sua superiorità rispetto alla metodica in “differita”.

Forza della raccomandazione

Condizionata a sfavore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Con il termine “terapia di combinazione” si intende l’impiego combinato di diverse terapie locoregionali o di una terapia locoregionale combinata con la terapia sistemica, allo scopo di aumentare il tasso di risposta tumorale e la sopravvivenza rispetto ad una sola tecnica locoregionale o alla sola terapia farmacologica. Bisogna però prestare attenzione al fatto che debba intendersi come terapia di combinazione solo la strategia terapeutica che prevede fin dall’inizio l’applicazione di due o più trattamenti come parte di una unica e complessiva strategia di trattamento. Pertanto, la applicazione di ciascuna delle terapie scelte non dipende dal risultato delle altre tecniche utilizzate. Tale approccio è quindi diverso dalle terapie cosiddette *sequenziali*, in cui il secondo trattamento viene applicato solo in caso di fallimento (mancata risposta completa o recidiva locale a breve termine) del primo trattamento, documentabile alla rivalutazione radiologica del paziente.

La terapia locoregionale dell’HCC singolo non resecabile, di dimensioni comprese fra 3 e 5 cm, (ma non codificabile come stadio intermedio B secondo BCLC) avrebbe bisogno di un miglioramento dell’efficacia dei trattamenti locoregionali, in quanto la necrosi prodotta dal singolo trattamento, sia esso termoablativo o intra-arterioso, produce tassi di risposta insoddisfacenti (< 70%). Il razionale di associare la chemoembolizzazione transarteriosa (TACE) con l’ablazione percutanea si basa principalmente su due presupposti: 1) aumentare l’area di necrosi indotta dalla termoablazione agendo così anche sui microsattelliti tumorali perilesionali la cui frequenza aumenta con l’aumentare delle dimensioni del tumore; 2) ridurre il “sink effect” (effetto dovuto al raffreddamento prodotto dal flusso ematico intra- o peri-nodulare), favorendo una più estesa necrosi ischemica nella regione del nodulo da trattare. Tutto questo dovrebbe tradursi in un migliore controllo locale del tumore. Infatti, la recidiva locale che si osserva dopo una iniziale

risposta radiologica completa, ottenuta sia con ablazione che con TACE, è verosimilmente causata dalla persistenza di microsattelliti attivi o di malattia residua microscopica, relativamente frequenti nel caso di HCC >3 cm sottoposti a una singola tecnica locoregionale.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library fino al 9 giugno 2022, senza limitazioni di lingua né tipo di pubblicazione.

La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 553 documenti. Sono stati letti in extenso 44 studi come potenzialmente eleggibili oltre ad altri 11 RCT individuati dalle referenze delle revisioni sistematiche valutate. Infine, sono stati inclusi 1 RCT (1) ed 1 studio osservazionale aggiustato con propensity score (2).

Lo studio randomizzato ha incluso 37 partecipanti con età media di 71.5 anni, il 73% erano maschi e il 92% era in classe A di Child-Pugh ; il diametro medio del tumore era di 3.65 cm.

Il follow-up mediano era di 31 mesi.

Lo studio osservazionale ha incluso 224 partecipanti con età media di 59,7 anni, il 77.2% erano maschi e il 78.75% era in classe A di Child-Pugh; il diametro medio del tumore era di 3.7 cm. Il follow-up mediano era di 46 mesi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale/recidiva

RCT

Sopravvivenza a 1 anno: RR 1.12 (IC 95% 0.93-1.36).

Sopravvivenza a 3 anni: RR 1.22 (IC 95% 0.93-1.59).

Recidiva a 1 anno: RR 0.83 (IC 95% 0.38-1.81).

Recidiva a 3 anni: RR 1.24 (IC 95% 0.89-1.72).

Studio osservazionale

Rischio di morte: HR 0.49 (IC 95% 0.35-0.69).

Rischio di morte o progressione: HR 0.50 (IC 95% 0.38-0.66).

Effetti indesiderabili

RCT: Non sono stati osservati eventi avversi seri o eventi avversi di grado 3-4.

Studio osservazionale: Complicanze maggiori: RR 0.32 (IC 95% 0.03-2.99).

Certezza globale delle prove

Nel complesso la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa e pertanto non adeguata a trarre conclusioni solide.

In particolare, l'unico RCT incluso nella selezione aveva una numerosità campionaria decisamente piccola (37 pazienti).

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 110 documenti. Non è stato individuato nessuno studio rilevante.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77.1% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale, il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Sulla scorta degli scarsi dati utili presenti al momento in letteratura, i membri del panel hanno ritenuto che il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili non sia definibile con certezza.

Costi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022. Sono stati individuati 28 documenti, al netto delle duplicazioni nessuno dei quali è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi dei trattamenti inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2021.

Il costo totale previsto per l'intervento (TACE convenzionale + termoablazione) è risultato pari a circa 7.000 euro, mentre il costo della sola termoablazione è risultato pari a 3.500 euro.

Seppure nei principali studi di confronto tra trattamento combinato e sola ablazione, non siano riportati i costi delle due procedure, appare evidente che la strategia combinata comporti costi aggiuntivi rispetto al trattamento singolo, soprattutto in quanto, nella maggior parte degli studi, il secondo trattamento veniva effettuato a distanza alcuni giorni, aumentando quindi significativamente durata e costi della degenza.

Rapporto costo-efficacia

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022. Sono stati individuati 28 documenti, al netto delle duplicazioni, nessuno dei quali è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che, in assenza di dati specifici di costo-efficacia, l'intervento combinato non sia da ritenersi costo efficace, in quanto il costo diretto è doppio rispetto al costo della sola ablazione.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo rimozione dei duplicati, 110 documenti. Non è stato individuato nessuno studio rilevante.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente ridotta in quanto, nel territorio nazionale, pochi centri hanno la struttura organizzativa necessaria per realizzare il trattamento combinato. Si fa presente comunque che un trattamento "differito" di 12-72 ore tra le due procedure sia alla portata organizzativa della gran parte dei centri che attuano TACE e ablazione percutanea.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo rimozione dei duplicati, 110 documenti. Non è stato individuato nessuno studio rilevante.

Il panel ha ritenuto che il trattamento combinato sia probabilmente accettabile da parte del paziente, in quanto può essere effettuato in sedazione profonda. Inoltre, per il paziente è preferibile effettuare i trattamenti durante un unico ricovero piuttosto che in modo sequenziale.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 7 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 110 documenti. Non è stato individuato nessuno studio rilevante.

Il panel ha ritenuto che il trattamento combinato nella stessa sessione non sia fattibile in tutti i centri, in quanto l'intervento è complesso dal punto di vista organizzativo e richiede la presenza contemporanea di due equipe di specialisti. Anche per questo aspetto valgono le riflessioni sopra esposte sul trattamento “differito” di 12-72 ore.

Bibliografia

1. Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116(23):5452—546.0
2. Chu HH, Kim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for medium-sized hepatocellular carcinoma: A propensity-score analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:1533-1543.

Trattamenti transarteriosi singoli e combinati

Quesito n 10. *Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica è indicata la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) con DC-beads rispetto alla TACE convenzionale?*

P (partecipanti): pazienti con cirrosi compensata (massimo Child-Pugh B7) e HCC multifocale non resecabile senza invasione portale o estensione extraepatica

I (intervento): chemioembolizzazione transarteriosa con DC-beads (*DEB-TACE*)

C (comparatore): TACE convenzionale (cTACE)

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione/recidiva, risposta al trattamento, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica, il panel suggerisce di usare la TACE con DC-beads o la TACE convenzionale sulla base della disponibilità locale del trattamento.

Forza della raccomandazione

Condizionata di equivalenza

COI: *Golfieri*

Priorità del problema

I pazienti cirrotici (massimo Child-Pugh B7) con HCC singolo o multifocale non resecabile senza invasione portale ed estensione extraepatica possono essere sottoposti ai trattamenti transarteriosi di embolizzazione (TAE) e chemioembolizzazione (TACE) (1). Il razionale di tali procedure sta nel determinare un danno prevalentemente ischemico alle cellule tumorali mediante l'occlusione dei vasi arteriosi afferenti alla neoplasia, a cui si aggiunge, nel caso della TACE, il danno da infusione del chemioterapico.

Esistono due tecniche di chemioembolizzazione: la prima, nota come TACE convenzionale (cTACE), prevede l'infusione preliminare di un chemioterapico emulsionato con olio di papavero (Lipiodol®), che comporta un'emivita del farmaco di circa 1 ora; al termine di tale infusione si procede al blocco temporaneo del rifornimento arterioso al tumore mediante infusione di particelle di gelfoam riassorbibili. La seconda tecnica, definita DEB-TACE, prevede

l'infusione di microsfere embolizzanti permanenti (DC beads), precaricate con il chemioterapico. Tali microsfere hanno la capacità di sequestrare al loro interno l'agente chemioterapico e di rilasciarlo nell'arco di una settimana, determinandone una emivita variabile da 150 a 1730 ore, a seconda del calibro delle particelle. Questa innovazione tecnologica consente di standardizzare meglio la tecnica (75 mg doxorubicina per ogni fiala) e il lento rilascio di farmaco ne determina un picco di concentrazione plasmatica molto minore, con potenziali vantaggi in termini di effetti tossici immediati. Tuttavia, non esistono attualmente linee guida o sostanziali evidenze scientifiche che suggeriscano l'impiego preferenziale della DEB-TACE rispetto alla cTACE o viceversa. Una metanalisi di studi sia randomizzati che osservazionali pubblicati fino al 2015 evidenzia la non superiorità della DEB-TACE sulla cTACE in termini di risposta tumorale e sopravvivenza (2). Pertanto, la scelta dell'una rispetto all'altra è affidata perlopiù alla convinzione personale del radiologo che esegue la procedura.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

In prima istanza sono stati considerati 8 studi inclusi nella precedente versione del quesito sviluppato per la LG AIOM 2017. Di questi, quattro studi sono stati esclusi. È stata quindi eseguita una revisione sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed/, Embase e Cochrane Library dal 2017 fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua, ma limitandola a trial randomizzati controllati (RCT) o revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 795 documenti e, dopo la rimozione dei duplicati, sono stati letti in extenso 12 studi, di cui 10 sono stati esclusi.

Sono stati quindi inclusi 6 RCT (3-8), con un totale di 645 pazienti, dei quali il 73,8% era di sesso maschile e con età media di 66.6 anni. Due studi sono stati condotti in Italia (3;6) Uno in Macedonia (4), uno in Cina (8) ed uno è uno studio multicentrico condotto in diversi paesi europei (5).

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

Gli studi hanno dimostrato:

- un tasso di controllo della malattia ad 1 mese di follow up del 93% sia nei pazienti sottoposti a cTACE che in quelli sottoposti a DEB-TACE (RR 1, IC 95% 0.94-1.07)
- un tasso di controllo della malattia a 6 mesi del 67% nei pazienti sottoposti a cTACE del 73% nei pazienti sottoposti

a DEB-TACE (RR 1,09, IC 95% 0.95-1.26)

- un tasso di mortalità a 2 anni del 43.5% nei pazienti sottoposti a cTACE e del 36% nei pazienti sottoposti DEB-TACE (RR 0.82, IC 95% 0.65-1.04)

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli studi hanno dimostrato:

- un tasso di *sindrome post-embolizzazione* del 39% nei pazienti sottoposti cTACE e del 39% nei pazienti sottoposti DEB-TACE (RR 0.91, IC 95% 0.70-1.20)
- un tasso di deterioramento della funzionalità epatica del 9% nei pazienti sottoposti cTACE e del 6% nei pazienti sottoposti DEB-TACE (RR 0.69, IC 95% 0.26-1.89)
- un tasso di eventi avversi severi del 16% nei pazienti sottoposti cTACE e del 13% nei pazienti sottoposti DEB-TACE (RR 0.83, IC 95% 0.54-1.27).

Certezza globale delle prove

Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa se si considera la certezza più bassa fra tutti gli esiti considerati; la certezza è stata abbassata per imprecisione della stima e per rischio di bias.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 879 documenti. Nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili non favorisca nessuno dei due interventi a confronto.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 211 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021.

Il costo totale previsto per la debTACE è risultato essere pari a 4.074,74 euro, mentre per la TACE convenzionale è risultato essere pari a 3.686,53 euro.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 211 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Sono stati identificati 2 studi di costo-efficacia. Uno studio è stato effettuato in Italia (9) che ha considerato pazienti affetti da HCC multifocale non resecabile. I dati relativi alla efficacia (sopravvivenza globale e libera da progressione) sono stati tratti da una revisione sistematica di RCT e studi osservazionali; i dati sui costi diretti sono stati ottenuti dalla letteratura scientifica pubblicata e dal Medicare database. È stato considerato un tasso di sconto del 3%. L'analisi è stata effettuata secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale.

Dai risultati di questo studio non risulta chiaro se la DEB-TACE possa fornire un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto alla cTACE. Essa può invece fornire un miglioramento della qualità della vita a fronte di un lieve sovrapprezzo nell'arco del periodo di sopravvivenza post-TACE.

La DEB-TACE potrebbe rappresentare un'alternativa conveniente alla cTACE se il pagatore è in grado di coprire un costo incrementale fino a circa 2000–3500 euro per QALY.

L'altro studio identificato (10) è stato condotto in USA e conclude che nei pazienti con un'età mediana di 67 anni, la cTACE ha prodotto un beneficio per la salute di 2,11 anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) al costo di 125.324 dollari, mentre la DEB-TACE ha fornito un beneficio di 1,71 QALY al costo di 144.816 dollari. In 10.000 simulazioni effettuate utilizzando il modello Monte Carlo, la cTACE è sempre risultata essere la strategia più conveniente. Lo studio prende in considerazione i costi diretti dei trattamenti, i costi dei test di laboratorio, i costi legati agli eventi avversi, e i costi legati alla post-progression. I dati sulla efficacia sono stati estrapolati dallo studio PRECISION (5).

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 879 documenti, di cui nessuno è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che probabilmente non vi sia impatto sull'equità in quanto entrambe le tipologie di intervento sono ugualmente accessibili su tutto il territorio nazionale .

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 879 documenti. Un solo articolo è stato incluso (11).

L'obiettivo dello studio era quello di valutare le diverse procedure TACE e identificarne l'utilizzo nella pratica clinica. Per tale motivo, nei mesi di agosto e settembre del 2010, i membri della Società di Radiologia Interventistica (SIR) con "competenza in TACE" sono stati invitati a compilare un questionario online. Dei 1157 membri SIR invitati, solo 268 (23%) hanno risposto al sondaggio. Il 93% degli intervistati era di sesso maschile e la maggioranza aveva eseguito, nell'ultimo anno, da 1 a 5 TACE/mese. La preferenza per la DEB-TACE rispetto alla cTACE è stata documentata sia in caso di HCC unifocale (46% vs 39%) che multifocale (40% vs 30%).

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 879 documenti, nessuno dei quali è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che entrambi le tipologie di intervento siano fattibili in tutti i centri su tutto il territorio nazionale .

Bibliografia

1. European Association for The Study of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
2. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016;48:571–577.
3. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-264.
4. Gjoreski A, Jovanoska I, Risteski F, et al. Single-center randomized trial comparing conventional chemoembolization versus doxorubicin-loaded polyethylene glycol microspheres for early- and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2021;30(3):258-266.
5. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the precision v study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:41-52.
6. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1545-52.
7. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie.* 2011;34(7):368-76.
8. Yang X, Li H, Liu J, et al. The short-term efficacy of DEB-TACE loaded with epirubicin and raltitrexed in the treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res.* 2021;13(8):9562-9569.
9. Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, et al. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2016;48:798–80.
10. Wu X, Chapiro J, Malhotra A. Cost-Effectiveness of Imaging Tumor Response Criteria in Hepatocellular Cancer After Transarterial Chemoembolization. *J Am Coll Radiol.* 2021;18(7):927-934.
11. Gaba RC. Chemoembolization practice patterns and technical methods among interventional radiologists: results of an online survey. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(3):692-9.

Quesito n.11. *Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo è indicato il trattamento con TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE?*

P (partecipanti): pazienti con HCC non candidabili a trattamento chirurgico e/o ablativo (pazienti tecnicamente non resecabili per HCC con rapporti vascolari e/o posizione che richiederebbero un eccessivo sacrificio di parenchima e non candidabili ad ablazione per sede e/o dimensioni tumorali); sono esclusi i pazienti con invasione macrovascolare.

I (intervento): TACE + radioterapia (3D conformal radiation therapy, external beam radiation therapy, radiotherapy generico)

C (comparatore): TACE

O (outcome): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo il panel suggerisce di utilizzare il trattamento con TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

Considerazioni per l'implementazione:

I singoli centri possono considerare la possibilità di utilizzare i fiducials per eseguire un corretto centraggio radioterapico

COI: *Golfieri*

Priorità del problema

In campo epato-oncologico vi è un crescente interesse sull'utilizzo della radioterapia (RT) in associazione alla TACE, sia in forma di combinazione prestabilita sia come terapia sequenziale dopo ripetute TACE risultate scarsamente efficaci. Le metodiche più moderne di radioterapia, come la radioterapia 3D (3DCRT) e la radioterapia a intensità modulata (Intensity Modulated Radiation Therapy), garantiscono, rispetto alla radioterapia convenzionale 2D, una migliore concentrazione della dose radiante sulla lesione bersaglio, preservando così il tessuto epatico circostante dall'esposizione alle radiazioni, con indubbio vantaggio in termini di efficacia e sicurezza. In particolare, la 3DCRT

permette l'erogazione di dosi curative di radiazioni conformate al target tumorale individuato su immagini radiologiche, e la tecnica IMRT rappresenta un'ulteriore evoluzione in termini di maggior precisione su tumori con volumi complessi e/o in adiacenza a zone critiche (es. midollo spinale, cuore, anse intestinali). Inoltre, la radioterapia moderna permette anche l'utilizzo delle immagini radiologiche per monitorare la posizione del paziente e del tumore prima e durante la seduta di radioterapia (Image guided radiotherapy o IGRT), consentendo così di ottenere una maggior accuratezza nella localizzazione del bersaglio e la minimizzazione degli effetti collaterali.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 762 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 40 studi come potenzialmente eleggibili, di cui 35 sono stati esclusi. Sono state ritenute inizialmente includibili 5 Revisioni Sistematiche per le quali è stata effettuata un'analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi. In seguito a questa analisi tre revisioni (1-3) non sono state ulteriormente considerate in quanto includevano un numero inferiore di studi rispetto alle altre e tali studi erano tutti presenti anche nelle due revisioni di migliore qualità metodologica e che includevano complessivamente un maggior numero di studi (4-5) e che sono state incluse.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

La prima revisione sistematica (5) valuta l'efficacia dell'aggiunta della 3D conformal radiotherapy alla TACE, include 11 RCT con un totale di 632 partecipanti. La seconda revisione sistematica (4) valuta l'efficacia della aggiunta di qualunque tipo di radioterapia alla TACE, include 8 studi per un totale di 1030 partecipanti. Il follow-up mediano era di 12 mesi (range 2 – 38 mesi) nella prima (5), mentre non era riportato nella seconda (4).

Entrambe le revisioni hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità a 1, 2 e 3 anni nei pazienti trattati con TACE combinata a RT rispetto ai pazienti trattati con la sola TACE.

3DCRT: mortalità a 1 anno RR 0.54 (IC 95% 0.44 - 0.66) .

RT: sopravvivenza a 1 anno: OR 1.36 (IC 95% 1.22- 1.66)-.

3DCRT: mortalità a 2 anni: RR 0.68, (IC 95% - 0.60 - 0.78).

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

RT: sopravvivenza a 2 anni: OR 1.79 (IC 95% 1.33 - 2.40).

3DCRT: mortalità a 3 anni RR 0.80, (IC 95% 0.73 - 0.88).

RT: sopravvivenza a 3 anni: OR 2.32 (IC 95% 1.64 - 3.28).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

L'analisi della tossicità nelle 2 SRs riportava un significativo aumento della bilirubina nei pazienti sottoposti a TACE + Radioterapia rispetto ai pazienti trattati con sola TACE (3DCRT: RR 2.69, IC 95% 1.34 - 5.40; RT: OR 2.16, IC 95% 1.05 - 4.45).

Certezza globale delle prove

La certezza delle prove complessivamente è stata giudicata molto bassa. La certezza della stima è stata abbassata per rischio di bias per tutti gli esiti considerati e per imprecisione per alcuni esiti.

Il panel sottolinea inoltre che questi risultati vanno interpretati con cautela, in quanto la maggioranza delle evidenze deriva da studi effettuati esclusivamente su popolazioni asiatiche e che mostrano una rilevante eterogeneità nella numerosità campionaria, nei criteri di selezione, nella stratificazione dello stadio tumorale e nel disegno dello studio.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al

trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento (TACE + RT).

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 29 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021.

Il costo totale previsto per la TACE + radioterapia è risultato pari a 4.720,00 euro, mentre per la sola TACE è risultato variare da 4.074,74 euro (deb-TACE) a 3.686,53 euro (TACE convenzionale).

Il panel sottolinea che esistono diversi tariffari regionali in cui i costi possono variare; è stato considerato il costo riportato nel tariffario nazionale a titolo indicativo; inoltre, il costo della radioterapia è condizionato dallo schema radioterapico previsto per ogni paziente.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 29 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente ridotta in quanto nel territorio nazionale non tutti i centri forniscono il trattamento combinato TACE + RT.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 1° agosto 2022.

Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 record. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi che offre in termini di sopravvivenza e tollerabilità.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase fino al 1° agosto 2022.

Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente fattibile, anche grazie alla disponibilità sul territorio delle tecnologie che permetterebbero l'implementazione di tale trattamento combinato.

Bibliografia

1. Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):184-94.
- 2 Liao M, Huang J, Zhang T, et al. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e68453.
- 3 Abdel-Rahman O, Elsayed Z. External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011314.
- 4 Huo Y, Eslick G. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1:756–765.
- 5 Lu L, Zeng J, Wen Z, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults." *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012244.

Quesito n. 12 *Nei pazienti con cirrosi in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e senza ascite, senza invasione portale o estensione extraepatica, è indicata la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)?*

P (partecipanti): pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile senza invasione portale o metastasi

I (intervento): TARE

C (comparatore): TACE convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)

O (outcome): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione/recidiva, risposta al trattamento, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con cirrosi in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e senza ascite, senza invasione portale o estensione extraepatica, il panel suggerisce di non effettuare la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE).

Forza della raccomandazione

Condizionata a sfavore

COI: *Golfieri*

Priorità del problema

I pazienti con cirrosi ben compensata (massimo Child-Pugh A6) e con HCC singolo (≤ 7 cm) o multifocale non resecabile senza invasione portale ed estensione extraepatica possono essere sottoposti a trattamenti locoregionali “ponte” con lo scopo di controllare o ridurre l’estensione di malattia e rientrare così nei criteri di trapiantabilità (1). I trattamenti per pazienti con queste caratteristiche comprendono la chemioembolizzazione intra-arteriosa (TACE) e la radioembolizzazione (TARE). Il razionale del primo trattamento sta nel determinare un danno ischemico alle cellule tumorali mediante l’occlusione dei vasi arteriosi afferenti alla neoplasia con l’aggiunta del danno da infusione del chemioterapico. Questo può essere ottenuto attraverso due tecniche: la TACE convenzionale (infusione preliminare di un chemioterapico emulsionato con olio di papavero (Lipiodol®) e la DEB-TACE (infusione di microsferi

embolizzanti permanenti - DC beads - precaricate con il chemioterapico). Il razionale della TARE sta nel determinare una necrosi tumorale non attraverso l'ischemia ma attraverso un'esposizione locale alle radiazioni (2). Infatti, il trattamento di radioembolizzazione, mediante microsferi di resina o vetro marcate con il radioisotopo β -emittente Yttrio-90, è una forma di brachiterapia in cui la sorgente radioattiva contenuta nelle microsferi è introdotta nelle arterie afferenti alla neoplasia. Le microsferi radiomarcate hanno un minimo effetto embolizzante a causa delle loro piccole dimensioni (circa 35 micron), che gli permette di entrare nei capillari tumorali più piccoli, limitando l'esposizione alle radiazioni del parenchima circostante.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1037 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 24 studi, 20 dei quali sono stati esclusi. Tra gli studi esclusi vi sono due metanalisi, una di soli studi randomizzati controllati (RCT) (3) ed una di RCT, studi prospettici di coorte e studi retrospettivi (4); queste revisioni soffrono di importanti debolezze metodologiche per cui sono state utilizzate unicamente come fonte di referenze di studi primari. Sono stati quindi considerati 4 RCT (5-8) con un totale di 169 pazienti, di cui l'82% era di sesso maschile, con età media pari a 66.6 anni. È da sottolineare che questi studi presentano diverse e sostanziali limitazioni tra le quali: un esiguo numero di pazienti inclusi, una variabilità clinica sia in termini di funzione epatica che di estensione di malattia, un breve follow-up e una diversa tecnica di esecuzione e di ripetizione dei due trattamenti.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

Gli studi hanno dimostrato:

- una mortalità a 1-3 anni del 69% nei pazienti sottoposti a TACE e del 63% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.91, IC 95% 0.56-1.49)
- un tasso di trapiantabilità a 1-3 anni del 17% nei pazienti sottoposti a TACE e del 27% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 1.58, IC 95% 0.90-2.78)
- un tasso di risposta al trattamento del 92% nei pazienti sottoposti a TACE e del 87% nei pazienti sottoposti a TARE

(RR 0.95, IC 95% 0.87-1.04)

- un tasso di risposta parziale al trattamento del 13% nei pazienti sottoposti a TACE e del 8% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.58, IC 95% 0.06-5.66)
- un tasso di malattia stabile del 60% nei pazienti sottoposti a TACE e del 45% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.77, IC 95% 0.38-1.58)
- un tasso di progressione di malattia del 36% nei pazienti sottoposti a TACE e del 13% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.35, IC 95% 0.08-1.49).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli studi hanno dimostrato:

- un tasso di eventi avversi seri del 47% nei pazienti sottoposti a TACE e del 48% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 1.01, IC 95% 0.48-2.12)
- un tasso di eventi avversi di grado III-IV del 47% nei pazienti sottoposti a TACE e del 36% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.76, IC 95% 0.55-1.04)
- un tasso di eventi avversi legati al trattamento del 33% nei pazienti sottoposti a TACE e del 33% nei pazienti sottoposti a TARE (RR 0.69, IC 95% 0.20-2.35).

Va inoltre menzionato che l'ultimo aggiornamento delle linee guida europee sul trattamento dell'epatocarcinoma pubblicato nel 2022 (9), suggerisce l'utilizzo del trattamento TARE anche negli stadi molto precoci (BCLC-0) e precoci (BCLC-A) laddove i trattamenti chirurgici e locoregionali siano controindicati. L'introduzione di questa raccomandazione si basa sui risultati dello studio multicentrico retrospettivo LEGACY (10). Questo studio include 162 pazienti con nodulo singolo ≤ 8 cm, cirrosi ben compensata (Child-Pugh A) e performance status= 0-1, sottoposti a trattamento TARE come terapia neoadiuvante al trapianto o alla chirurgia (n: 45) o come trattamento primitivo (n: 117). I risultati hanno dimostrato una risposta obiettiva al trattamento dell'88.3% (IC 95% 82.4-92.4), con un 62.2% (IC 95% 54.1-69.8) di pazienti che ha mostrato una durata della risposta ≥ 6 mesi. Inoltre, è stato riportato un tasso di sopravvivenza a 3 anni dell'86.6% per tutti i pazienti e del 92.8% per i pazienti trattati con TARE a scopo neoadiuvante. Tuttavia, in tale studio non vengono riportate informazioni sulla multinodularità dell'HCC e la maggior parte dei pazienti (oltre il 90%) presenta un nodulo singolo di dimensioni comprese tra 3 e 5 cm.

Certezza globale delle prove

Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa se si considera la certezza più bassa fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per tutti gli esiti considerati. Inoltre, per alcuni esiti è stata abbassata per rischio di detection bias. La certezza delle prove per la mortalità è stata abbassata per mancanza di generalizzabilità (dati di mortalità raccolti a periodi di follow up diversi negli studi).

Valori e preferenze dei pazienti

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 documenti.

Nessuno studio è stato ritenuto pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall' Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili non favorisca nessuno dei due interventi a confronto.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 71 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Per i costi inerenti alla realtà italiana si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021, alle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso delle terapie sistemiche e ai Raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG)- ICD0-CM 92.28- di alcune strutture ospedaliere italiane (IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IFO Roma).

I costi variano a seconda del trattamento utilizzato, andando da un minimo di 3.686,53 euro per il trattamento con TACE convenzionale a un massimo di quasi 20.000 euro per il trattamento con TARE.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 71 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio di costo-efficacia è stato trovato in letteratura.

È stata invece individuata una revisione sistematica Alonso 2022 (11) di valutazioni economiche da altre ricerche bibliografiche relative ad altri quesiti della Linea Guida.

Da questa revisione sistematica è stato estrapolato uno studio di costo efficacia che ha confrontato la TARE con TACE o debTACE (12).

Questo studio aveva lo scopo di stimare il rapporto costo-efficacia di TARE rispetto a TACE e conclude che TARE risulta non essere costo-efficace in pazienti con HCC in BCLC-A o BCLC-B rispetto a un trattamento con TACE.

Tuttavia, il Panel ha ritenuto che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto lo studio è stato condotto negli USA, il costo è espresso in dollari e risulta essere molto più elevato della tariffa italiana.

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 documenti, nessuno dei quali è stato ritenuto pertinente.

Il panel ha ritenuto che l'equità sarebbe ridotta in quanto sul territorio nazionale sono ancora pochi i centri con strumentazione ed expertise del personale tale da garantire un trattamento con TARE eseguito secondo i massimi standard.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 record, di cui nessuno è stato ritenuto pertinente.

Il panel ha ritenuto che in mancanza di robusti dati di costo-efficacia sul territorio nazionale, il terzo pagatore potrebbe non accettare o limitare il trattamento con TARE.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/ Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 documenti di cui nessuno è stato ritenuto pertinente.

Il panel ha ritenuto che il trattamento TARE sia di difficile implementazione sul territorio nazionale per la necessità di avere diverse competenze e figure professionali all'interno della stessa struttura sanitaria, quali il radiologo diagnostico ed interventista, il fisico sanitario, il medico nucleare e il radioterapista con specifiche competenze nell'impiego degli isotopi nucleari, l'epatologo e il chirurgo. Sono inoltre necessari meeting multidisciplinari a cadenza costante per discutere la migliore gestione terapeutica del singolo paziente. Infine, sono necessari posti di degenza dedicati e consoni per i pazienti che siano stati sottoposti a trattamenti con TARE che prevede l'impiego di isotopi radioattivi.

Bibliografia

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236
2. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives *Hepatology* 2013;58:2188-2197
3. Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7315-7321.
4. Brown AM, Kassab I, Massani M, et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta-analysis. *Cancer Med.* 2022 Aug 9.
5. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, et al. 90Y Radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from the TRACE Phase II randomized controlled trial. *Radiology.* 2022;303(3):699-710.
6. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35(6):1715-21.
7. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(2):352-60.
8. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1155-1163.e2.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693.
10. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology.* 2021;74(5):2342-2352.
11. Alonso JC, Casans I, Gonzalez FM, et al. Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):326.
12. Rostambeigi N, Dekarske AS, Austin EE, et al. Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.*

Radioterapia esterna

Quesito n.13 *Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, è indicato il trattamento con radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative?*

P (partecipanti): pazienti con cirrosi compensata HCC tecnicamente candidabili a trattamento chirurgico ma con controindicazioni generali alla chirurgia (comorbidità maggiori, paziente con fragilità moderata/severa) e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa.

I (intervento): radioterapia esterna stereotassica

C (comparatore): altre terapie transarteriose (TACE, TARE) o sistemiche

O (outcome): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, il panel suggerisce di utilizzare la radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative (TACE, TARE o sistemiche).

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

Considerazioni per l'implementazione

I singoli centri possono considerare la possibilità di utilizzare i fiducials per eseguire un corretto centraggio radioterapico.

COI: *nessuno*

Priorità del problema

La radioterapia stereotassica (Stereotactic body radiation therapy o SBRT) rappresenta una tecnica moderna e avanzata di radioterapia che permette di erogare, con alta precisione e in poche sedute, dosi ablativo di radiazioni

risparmiando i tessuti sani circostanti. La SBRT viene utilizzata per la cura di diversi tumori primitivi e secondari ed i suoi vantaggi, rispetto ad altre metodiche locoregionali, comprendono la non-invasività, la buona tolleranza e il minimo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Sia studi prospettici di fase II che studi retrospettivi hanno dimostrato buoni risultati della SBRT anche in pazienti affetti da HCC. Infatti, la SBRT ha la capacità di erogare dosi ablative sui noduli tumorali risparmiando il parenchima epatico sano, e di conseguenza limitando il rischio di tossicità moderata e severa. La radioterapia stereotassica può essere impiegata per il trattamento di noduli multipli di HCC (generalmente da 1 a 3), con dimensioni massime fino a 5-6 cm, anche in sedi critiche, quali ad esempio la vicinanza al cuore, all'ilo epatico o alle anse intestinali.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati Medline/Pubmed, Embase e Cochrane Library fino al 16 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 284 documenti dopo rimozione dei duplicati. Trentasette di questi sono stati letti in extenso, 36 dei quali sono stati esclusi. È stato incluso uno studio osservazionale aggiustato con propensity score che confronta SBRT con TACE (1).

Non sono stati individuati studi di confronto di SBRT con TARE o terapia sistematica.

Al fine di ottenere maggiori evidenze sul quesito è stata poi effettuata un'ulteriore ricerca per individuare evidenza indiretta sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 10 settembre 2022, senza limitazioni di lingua. Sono stati cercati studi che confrontavano la resezione o la terapia ablativa con la SBRT e nei quali i pazienti che avevano ricevuto la SBRT erano risultati ineleggibili alla chirurgia o ablazione per ragioni tecniche o perché avevano rifiutato l'intervento. La strategia di ricerca ha identificato 251 documenti dopo rimozione dei duplicati. 20 studi sono stati letti in extenso, 10 dei quali sono stati esclusi. Sono stati ritenuti pertinenti 3 studi osservazionali aggiustati con propensity score che confrontavano SBRT con resezione (2-4) e 7 studi osservazionali aggiustati con propensity score che confrontano SBRT con RFA (5-11).

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Mortalità/sopravvivenza globale

Lo studio considerato (1) includeva 190 pazienti affetti da HCC in stadio BCLC - A non candidati a chirurgia o che avevano rifiutato la resezione chirurgica e/o la terapia ablativa con radiofrequenza, dei quali 95 sono stati trattati con

TACE e 95 con SBRT. L'età era > 60 anni nel 34.5% dei casi e la dimensione mediana delle lesioni era di 4.75 cm. Con un follow-up mediano di 5 anni, l'analisi dei risultati dopo applicazione del propensity score mostrava una sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni comparabile tra i due trattamenti, mentre si è osservata una migliore sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni di follow up nei pazienti trattati con SBRT rispetto a quelli trattati con TACE (RR 2.00, IC 95% 1.10 - 3.65). Inoltre, la SBRT risultava essere associata ad un minor tasso di recidiva locale a 1 anno (RR 1.24, IC 95% 1.06 - 1.45) e 5 anni (RR 1.54, IC 95% 1.12 - 2.12), e di recidiva intraepatica a 1 anno (RR:1.35, IC 95% 1.10 - 1.66) e 5 anni (RR 2.35, IC 95% 1.44 - 3.84).

Relativamente all'evidenza indiretta, la SBRT ha dimostrato pari sopravvivenza ma un miglior controllo locale a 1, 2, 3 e 5 anni rispetto alla RFA; erano invece comparabili la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione di malattia tra i pazienti sottoposti a SBRT e quelli sottoposti a resezione chirurgica.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

L'analisi della tossicità non ha dimostrato una significativa differenza in termini di aumento della classe Child-Pugh di 1-2 punti nei pazienti trattati con SBRT rispetto a TACE (RR 0.98, IC 95% 0.65 - 1.47). Anche l'analisi dell'evidenza indiretta non ha mostrato significative variazioni in termini di tossicità tra i pazienti trattati con SBRT rispetto a RFA oppure resezione, sia in termini di aumento dello score Child-Pugh che di eventi avversi di grado 3-4.

Certezza globale delle prove

La certezza delle prove complessivamente è stata giudicata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali con ulteriori importanti limitazioni quali il rischio di bias, l'imprecisione e la scarsa generalizzabilità.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 123 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili

e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile .

Riguardo agli effetti indesiderabili, i 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore della SBRT.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 121 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021.

Il costo totale previsto per la radioterapia stereotassica è risultato essere pari a 3.120,00 euro, mentre per TACE, TARE e terapia sistemica è risultato variare da 3.686,53 euro per il trattamento con TACE convenzionale a un massimo di quasi 20.000 euro per il trattamento con TARE.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 121 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

È stata individuata una revisione sistematica di valutazioni economiche di confronto tra radioterapia stereotassica e altre terapie su diverse istologie. Vi era un unico studio di costo efficacia che ha confrontato la SBRT con Sorafenib

(12). Lo studio però è stato escluso in quanto la popolazione inclusa non era quella di interesse per il quesito (popolazione con HCC avanzato non resecabile).

Equità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 record. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente ridotta in quanto nel territorio nazionale sono pochi i centri che forniscono il trattamento SBRT per l'epatocarcinoma.

Accettabilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi che offre in termini di risposta al trattamento, sopravvivenza e sicurezza.

Fattibilità

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile, anche grazie alla disponibilità di tecnologie che permettono l'implementazione della SBRT per l'epatocarcinoma, anche se non equamente distribuita sul territorio nazionale.

Bibliografia

1. Su TS, Liang P, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. transarterial chemoembolization in inoperable Barcelona clinic liver cancer stage a hepatocellular carcinoma: A retrospective, propensity-matched analysis. *Front Oncol.* 2020;10:347.
2. Sun J, Wang Q, Hong ZX, et al. Stereotactic body radiotherapy versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm): A propensity score analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(5):788-797.
3. Nakano R, Ohira M, Kobayashi T, et al. Hepatectomy versus stereotactic body radiotherapy for primary early hepatocellular carcinoma: A propensity-matched analysis in a single institution. *Surgery* 2018;164(2):219-226.
4. Su TS, Liang P, Liang J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(3):639-646.
5. Kim N, Kim HJ, Won JY, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019; 131:81-87.
6. Kim N, Cheng J, Jung I. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;73(1):121-129.
7. Ueno M, Takabatake H, Itasaka S, et al. Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for single small hepatocellular carcinoma: a propensity-score matching analysis of their impact on liver function and clinical outcomes. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(5):2334-2344.
8. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):452-9.
9. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: A propensity score analysis. *Hepatology* 2019;69(6):2533-2545.
10. Parikh ND, Marshall VD, Green M. Effectiveness and cost of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for treatment of early-stage hepatocellular carcinoma: An analysis of SEER-medicare. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(5):673-681.
11. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol.* 2018;36(6):600-608.
12. Leung HWC, Liu CF, Chan ALF. Cost-effectiveness of Sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Radiation Oncology* 2016;11(69):1-9.

Terapia sistemica

Quesito n. 14 *Nei pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicata la terapia sistemica con Sorafenib/Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?*

P (partecipanti): pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito)

I (intervento): Sorafenib/Lenvatinib

C (comparatore): migliore terapia di supporto

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) il panel raccomanda l'utilizzo della terapia con Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla sola terapia di supporto.

Forza della raccomandazione

Forte a favore

Considerazioni aggiuntive:

Il panel sottolinea che il trattamento combinato con Atezolizumab + Bevacizumab è risultato superiore al Sorafenib come trattamento di prima linea in pazienti con HCC avanzato o intermedio; pertanto, sulla base di questa evidenza indiretta, anche il trattamento combinato con Atezolizumab + Bevacizumab può essere preso in considerazione rispetto alla sola terapia di supporto.

COI: *Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti e Gardini*

Priorità del problema

In Occidente, l'epatocarcinoma è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, ad uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie locoregionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% o 70%

(1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata ad uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia locoregionale, ha una assai peggiore prognosi a causa della dell'impossibilità di applicare i trattamenti curativi (1-3). I pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) necessitano perciò di trattamento sistemico.

Sorafenib è un farmaco somministrabile per os che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (4.5) La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR- β) (4-5).

Il Lenvatinib è un inibitore multichinasi somministrabile per via orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore PDGF α , RET e KIT (6-8).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 04 maggio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 985 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 26 studi, 23 dei quali sono stati esclusi.

Sono stati quindi inclusi 2 RCT di fase III che confrontano Sorafenib verso terapia di supporto: SHARP trial (9) e Asia-Pacific (10). In totale, i partecipanti erano 828 con età media di 61.5 anni, l'83% era di sesso maschile; il 96.7% era in classe A di Child-Pugh, l'86% era in stadio BCLC C. Sul totale dei partecipanti, il 60.4% presentava invasione vascolare ed il 56% malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con Sorafenib è stata di 4 mesi. Il follow up mediano + stato di 12 mesi.

Lo studio SHARP (9) e lo studio Asia-Pacific (10) prevedevano l'arruolamento di pazienti non candidabili ad alcun trattamento loco-regionale (oppure dopo fallimento di eventuali precedenti trattamenti), con una buona funzionalità epatica (classe di Child-Pugh A). I due studi sono diversi per caratteristiche dei pazienti, in quanto lo studio SHARP è stato condotto nel mondo occidentale mentre l'altro studio in Asia orientale. Conseguentemente, nello studio asiatico prevalgono i casi HBV, l'età media è più giovane, vi è una maggiore incidenza di Performance Status scaduto e un maggior numero di siti di malattia, con conseguente prognosi peggiore.

È stato inoltre incluso un RCT multicentrico (154 centri in 20 paesi) di non inferiorità riguardante il confronto fra Lenvatinib e Sorafenib: studio REFLECT (11). In totale i partecipanti sono 954 con età media di 61.3 anni; l'84.5% era di sesso maschile; il 99.2% era in classe A di Child-Pugh; il 79.5% era in stadio BCLC C. Sul totale dei partecipanti allo studio, il 20.9% presentava invasione portale ed il 61.4% malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento è stata di 4 mesi; il Follow-up mediano è stato di 27.4 mesi.

Lo studio ha arruolato pazienti non eleggibili per alcun trattamento loco-regionale (già alla diagnosi oppure dopo fallimento di eventuali precedenti trattamenti), con una buona funzionalità epatica (Child-Pugh A). I pazienti con estensione tumorale $\geq 50\%$ del volume epatico, coinvolgimento del dotto epatico o del tronco comune della vena porta sono stati esclusi dallo studio. Il 70% dei pazienti arruolati era asiatico. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Lenvatinib 12 mg al giorno se il peso corporeo era ≥ 60 kg o 8 mg se il peso corporeo era < 60 kg. Nel gruppo di controllo il Sorafenib è stato somministrato alla dose standard di 400 mg due volte al giorno. Entrambi i farmaci sono stati somministrati fino a progressione di malattia o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile.

Sono stati anche individuati ed analizzati separatamente 4 studi osservazionali riguardanti il confronto tra Lenvatinib e Sorafenib in cui è stato utilizzato il propensity score (12-15).

In questi 4 studi sono stati complessivamente inclusi 1540 partecipanti, il 79% di sesso maschile, con età media pari a 64 anni, il 92% appartenente alla Child-Pugh A, ed il 69% in stadio BCLC stadio C.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Il trattamento con Sorafenib ha prodotto un prolungamento della sopravvivenza globale pari a circa 3 mesi nello studio SHARP (9) e a circa 2 mesi nello studio asiatico (10).

L'analisi combinata dei due studi ha evidenziato l'efficacia di Sorafenib nell'intero campione (mortalità: HR: 0.69 (IC 95% 0.57-0.93; progressione: HR 0.58, IC 95% 0.47-0.70).

L'uso del Sorafenib per il trattamento dell'HCC è stato approvato dall'AIFA nel giugno 2008, limitatamente ai pazienti in classe A di Child-Pugh. L'efficacia del farmaco è stata poi validata dai risultati di studi di pratica clinica e da meta-analisi per dati individuali e aggregati (16-18).

Lo studio REFLECT (11) ha dimostrato la non inferiorità di Lenvatinib rispetto a Sorafenib in termini di sopravvivenza globale: 13.6 mesi (IC 95% 12.1-14.9) e 12.3 mesi (IC 95% 10.4-13.9), rispettivamente, con un HR di 0.92 (95% CI 0.79-1.06). L'obiettivo secondario rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (7.4 mesi

nel braccio Lenvatinib (IC 95% 6.9-8.8) e 3.7 mesi (IC 95% 3.6-4.6) nel braccio di Sorafenib) era a favore di Lenvatinib (HR 0.66, IC 95% 0.57-0.77).

I 4 studi osservazionali (12-15) riguardanti il confronto di Lenvatinib vs Sorafenib in cui è stato utilizzato il propensity score hanno confermato la non inferiorità. In tutti e quattro gli studi è stata confermata la superiorità di Lenvatinib rispetto a Sorafenib in termini di mortalità (HR:0.78, IC 95% 0.64-0.94), morte o progressione (HR 0.79, IC 95% 0.69-0.91) e risposta completa al trattamento (RR; 6.18, IC 95% 4.07-9.39).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Negli studi randomizzati, il trattamento con Sorafenib si è dimostrato, nel complesso, ben tollerato rispetto al placebo. (partecipanti con almeno un evento avverso di grado ≥ 3 : 1.43, IC 95% 0.94-2.18) anche se l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi era più frequente nei soggetti trattati con Sorafenib (RR: 2.37, IC 95% 1.32-4.25). Gli eventi avversi più comuni sono tossicità cutanea (*hand-foot skin reaction*- HFSR), diarrea ed astenia. Meno frequente è l'ipertensione arteriosa. La gestione degli effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) deve prevedere una corretta informazione del paziente in modo che possa mettere in atto misure preventive e un tempestivo trattamento sintomatico, al fine di prevenire inappropriate interruzioni temporanee o permanenti e/o riduzioni della dose, che vanno effettuate in base alla severità della tossicità osservata. Va però sottolineato che l'insorgenza, nei primi due mesi di trattamento, degli eventi avversi dermatologici correla con una migliore prognosi (19) ed è quindi importante una loro corretta gestione, al fine di evitare l'interruzione definitiva della terapia per tossicità inaccettabile (peraltro necessaria solo in una minoranza dei casi) proprio nei pazienti che se ne giovano maggiormente.

Le riduzioni del dosaggio vengono effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	12 mg o 8 mg die in base al peso corporeo
Primo livello di riduzione	8 mg o 4 mg die in base al peso corporeo
Secondo livello di riduzione	4 mg die o 4 mg ogni 2 giorni in base al peso corporeo

La Tabella 1 indica, come indicazione da seguire anche nella pratica clinica, le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità previste nello studio SHARP.

Tipo di tossicità e grado	Modifica dei tempi di somministrazione	Modifiche della dose
Diarrea		
Grado 1	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 2 - 1°	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Nessuna modifica
- 2°	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 3°	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 4°	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 3 - 1° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 2° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 3° comparsa	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 4 - 1° comparsa	Sospensione definitiva del trattamento	
Tossicità cutanea		
Grado 1	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 2 - 1° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Nessuna modifica
- 2° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 3° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 4° comparsa	Sospensione definitiva del trattamento	
Grado 3 - 1° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
- 2° comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di due livelli di dose
- 3° comparsa	Sospensione definitiva del trattamento	
Altre tossicità non ematologiche		
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 3	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose
Grado 4	Sospensione definitiva del trattamento	
Tossicità ematologica		
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Grado 3	Nessuna modifica	Riduzione di un livello di dose
Grado 4	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	Riduzione di un livello di dose

Nello studio REFLECT, il trattamento con Lenvatinib si è dimostrato, rispetto al Sorafenib, altrettanto tollerato. La percentuale di soggetti con almeno un evento avverso di grado ≥ 3 non è risultata essere significativamente diversa sia nello studio randomizzato (RR 1.13, IC 95% 1.04-1.22) sia negli studi osservazionali (RR 0.99, IC 95% 0.84-1.18), così come la percentuale dei soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (RCT: RR 1.46, IC 95% 1.01-2.10; studi osservazionali: RR 0.84, IC 95% 0.40-1.76). Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati ipertensione, diarrea, anoressia, perdita di peso, astenia, tossicità cutanea (eritrodissiestesia palmo-plantare) e proteinuria. Lenvatinib ha dimostrato una minor tossicità cutanea ed una maggiore percentuale di insorgenza di ipertensione arteriosa.

La gestione degli effetti collaterali associati a Lenvatinib deve prevedere la corretta informazione del paziente, tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

È da sottolineare che l'insorgenza di eventi avversi quali ipertensione, diarrea, proteinuria, ipotiroidismo e disfonia, correla con una miglior prognosi (20) ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi, al fine di ridurre il rischio di interruzione definitiva della terapia, peraltro necessaria solo in una minoranza di pazienti, in caso di tossicità severa e inaccettabile.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	12 mg o 8 mg die in base al peso corporeo
Primo livello di riduzione	8 mg o 4 mg die in base al peso corporeo
Secondo livello di riduzione	4 mg die o 4 mg ogni 2 giorni in base al peso corporeo

La Tabella 2 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con Lenvatinib, adottate nello studio REFLECT.

Tossicità persistenti e intollerabili di grado 2 o 3^a			
Reazioni avverse	Modifiche	Dose modificata^b (Peso corporeo ≥60 kg)	Dose modificata^b (Peso corporeo <60 kg)
Prima comparsa ^c	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	8 mg (due capsule da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg)
Seconda comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni
Terza comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni	Interrompere
Tossicità pericolose per la vita (Grado 4): interrompere^e			
<p>a. Avviare la gestione medica per nausea, vomito o diarrea prima della sospensione o riduzione della dose</p> <p>b. Ridurre la dose in successione in base al livello di dose precedente (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg a giorni alterni)</p> <p>c. Tossicità ematologica o proteinuria: non è richiesta alcuna modifica della dose per la prima comparsa</p> <p>d. Per la tossicità ematologica, la terapia può ricominciare quando si riduce al grado 2; proteinuria, riprendere quando si riduce a un valore inferiore a 2 g/24 ore</p> <p>e. Escludendo le anomalie di laboratorio ritenute non pericolose per la vita, che devono essere gestite come grado 3</p>			

RAZIONI AVVERSE CHE RICHIEDONO UNA RIDUZIONE DI DOSAGGIO			
Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere Lenvatinib
Ipertensione	Grado 3 (nonostante una terapia antipertensiva ottimale)	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0, 1 o 2
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Proteinuria	≥ 2 g/24 ore	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a meno di ≥ 2 g/24 ore
Sindrome nefrosica	-----	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Compromissione o insufficienza renale	Grado 3	Interruzione temporanea	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali

REAZIONI AVVERSE CHE RICHIEDONO UNA RIDUZIONE DI DOSAGGIO			
Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere Lenvatinib
		del farmaco	
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Disfunzione cardiaca	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile	Qualsiasi grado	Interruzione temporanea del farmaco	Considerare la ripresa del trattamento a dose ridotta in caso di riduzione a grado 0-1
Epatotossicità	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Tromboembolia arteriosa	Qualsiasi grado	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Emorragia	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Perforazione o fistola GI	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Fistola non GI	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Prolungamento dell'intervallo QT	> 500 ms	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a < 480 ms o ritorna ai valori iniziali

REAZIONI AVVERSE CHE RICHIEDONO UNA RIDUZIONE DI DOSAGGIO			
Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere Lenvatinib
Diarrea	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4 (nonostante terapia)	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
*Le anomalie di laboratorio di Grado 4 giudicate non potenzialmente pericolose per la vita possono essere gestite secondo le modalità previste per le reazioni severe (ad es. di grado 3)			

I 4 studi osservazionali (12-15) riguardanti il confronto tra Lenvatinib e Sorafenib in cui è stato utilizzato il propensity score hanno confermato le tossicità rilevate dagli studi randomizzati.

Certezza globale delle prove

Per il Sorafenib, la certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è stata giudicata alta dal panel, facendo riferimento agli esiti di importanza critica sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti; Per il Lenvatinib, considerando gli stessi esiti, la certezza globale è stata giudicata moderata e per mancanza di generalizzabilità in quanto deriva da un confronto indiretto.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato letto in extenso ed escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse. Pertanto, nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti sia a favore dell'intervento (utilizzo di Sorafenib o Lenvatinib)

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 486 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento alle determinazioni AIFA su Sorafenib e Lenvatinib.

I costi variano da 1.874,87 euro (prezzo ex factory, IVA esclusa) del Lenvatinib a 5.878,77 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa) del Nexavar.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 486 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Sono stati individuati 5 studi di costo-efficacia sul Sorafenib. È stato preso in considerazione l'unico studio effettuato in Italia (21).

Lo studio ha analizzato la costo-efficacia di Sorafenib verso la migliore terapia di supporto in pazienti in classe A di Child-Pugh con HCC in stadio BCLC intermedio o avanzato. I dati relativi alla efficacia (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione) sono stati ottenuti dallo studio SOFIA di pratica clinica; i dati sui costi diretti

sono stati ottenuti dai costi nazionali del Sorafenib. Tasso di sconto 3%. L'analisi non dimostra un vantaggio in termini di costo-efficacia di Sorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto, evidenziando un ICER pari a 69.344,00euro per la dose standard (800 mg/die), e pari a 34.534,00 euro per la dose aggiustata sulla tossicità.

Sebbene il trattamento con Sorafenib sia associato a un beneficio clinico in termini di sopravvivenza globale e a una sopravvivenza libera da malattia progressione di malattia per i pazienti con HCC in stadio avanzato e in classe A di Child-Pugh, esso non è stato ritenuto costo-efficace, alla dose standard, in nessun sottogruppo di pazienti. Aggiustando la dose a 400 mg/die si è invece dimostrato costo-efficace.

Il panel ha ritenuto il rapporto di costo-efficacia probabilmente a favore del Sorafenib in quanto ritiene che l'introduzione in commercio del farmaco generico (Zentiva) a un costo inferiore rispetto al farmaco di marca (Nexavar), possa rendere costo-efficace il trattamento con Sorafenib anche alla dose standard. Inoltre, nella maggioranza dei pazienti la dose del farmaco richiede un aggiustamento sulla scorta della tossicità rilevata.

Il panel ha quindi ritenuto opportuno aggiungere a supporto del proprio giudizio il risultato degli studi di comparazione di costo-efficacia tra Sorafenib (nexavar) e Lenvatinib (22-28) che concludono per la costo-efficacia di Lenvatinib rispetto a Sorafenib. Pertanto, anche Lenvatinib è stato considerato dal panel costo-efficace rispetto alla BSC.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato letto in extenso ed escluso perché non presentava l'obiettivo di interesse.

Il panel ha ritenuto che sull'equità non ci sia probabilmente nessuno impatto in quanto sia Sorafenib che Lenvatinib sono prescrivibili in tutta Italia.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha

identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato letto in extenso ed escluso perché non presentava l'obiettivo di interesse.

Il panel ha ritenuto che entrambi i trattamenti siano probabilmente accettabili.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase- dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato letto in extenso ed escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse.

Il panel ha ritenuto che il trattamento sia probabilmente fattibile in quanto sia Sorafenib che Lenvatinib sono prescrittibili in tutta Italia.

Bibliografia

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL Conference. *J Hepatol.* 2001;35:421-30.
4. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099-109.
5. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59:561-74
6. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122: 664–71.
7. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5459–65.
8. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of Lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res.* 2014;2014:638747.
9. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell.* 2014;6:18
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
11. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.

13. Kuo YH, Lu SN, Chen YY, et al. Corrigendum: Real-world Lenvatinib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Front Oncol.* 2021;11:823960.
14. Casadei-Gardini A, Scartozzi M, Tada T, et al. Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An inverse probability of treatment weighting analysis. *Liver Int.* 2021;41(6):1389-1397.
15. Tomonari T, Sato Y, Tani J, et al. Comparison of therapeutic outcomes of Sorafenib and Lenvatinib as primary treatments for hepatocellular carcinoma with a focus on molecular-targeted agent sequential therapy: A propensity score-matched analysis. *Hepatol Res.* 2021;51(4):472-481..
16. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG, et al. Real-life clinical data of Lenvatinib versus Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:9379-9389.
17. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. SOFIA (Sorafenib Italian Assessment) study group. Field-practice study of Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-63.
18. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al. Impact of viral status on survival in patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol.* 2017;35:622-628.
19. Cabibbo G, Cucchetti A, Cammà C et al. Outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated with Sorafenib: a meta-analysis of phase III trials. *Future Oncology* 2019;15(29):3411-3422.
20. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with Sorafenib. *J Hepatol.* 2014;61(2):318-24.
21. Max W. Sung, Richard S. Finn SQ, et al. Between overall survival and adverse events with Lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 2019;4_suppl,317-317.
22. Cammà C, Cabibbo G, Petta S, et al. Cost-effectiveness of Sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2013;57(3):1046-54.
23. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, et al. Lenvatinib versus Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(8):553-562.
24. Kim JJ, McFarlane T, Tully S, et al. Lenvatinib Versus Sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-utility analysis. *Oncologist.* 2020;25(3):e512-e519.
25. Saiyed M, Byrnes J, Srivastava T, et al. Cost-effectiveness of lenvatinib compared with sorafenib for the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Australia. *Clin Drug Investig.* 2020;40(12):1167-1176.

26. Kim JJ, McFarlane T, Tully S, et al. Lenvatinib Versus Sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Oncologist*. 2020 Mar;25(3):e512-e519. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0501. Epub 2019 Nov 20.
27. Meyers BM, Vogel A, Marotta P, et al. The cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma from a canadian perspective. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8811018.
28. Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al S. Cost-effectiveness analysis of Lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with Sorafenib in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54(6):558-570.
29. Zhao M, Pan X, Yin Y, et al. Cost-effectiveness analysis of five systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma in china: an economic evaluation based on network meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:869960.

Quesito n.15 *Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicato un trattamento con Lenvatinib rispetto a Sorafenib?*

P (partecipanti): pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito)

I (intervento): Lenvatinib

C (comparatore): Sorafenib

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) il panel suggerisce di utilizzare il Sorafenib o il Lenvatinib in base alla disponibilità del farmaco.

Forza della raccomandazione

Condizionata di equivalenza.

Giustificazione

La raccomandazione di equivalenza è stata formulata in quanto l'esito critico considerato dal panel è la sopravvivenza globale.

COI: *Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti e Gardini*

Priorità del problema

In Occidente, l'HCC è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, ad uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie locoregionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% - 70% (1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata ad uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia locoregionale, ha una prognosi molto peggiore, in quanto non sono più applicabili i trattamenti curativi (1-3).

I pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) necessitano perciò di trattamento sistemico.

Sorafenib è un farmaco somministrabile per os che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (4-5). La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR- β) (4-5).

Lenvatinib è un inibitore multichinasi orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore PDGF α , RET e KIT (6-8).

L'efficacia di Sorafenib, nel trattamento dell'HCC in stadio avanzato, è stata dimostrata in 2 studi randomizzati di fase III contro placebo, disegnati come di superiorità: lo studio SHARP e lo studio Asia-Pacific (9-10).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dal 2018 fino al 19 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 493 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 21 articoli, 17 dei quali sono stati esclusi.

L'unico studio incluso è lo studio REFLECT (11-12), RCT di non inferiorità multicentrico.

Lo studio ha arruolato 954 pazienti non candidabili ad alcun trattamento loco-regionale alla diagnosi di HCC oppure dopo fallimento di precedenti trattamenti, con una buona funzionalità epatica (classe di Child-Pugh A). Erano esclusi i pazienti con estensione tumorale >50% del volume epatico, coinvolgimento del dotto biliare epatico o del tronco comune della vena porta. Il 58% della popolazione aveva un'età inferiore a 65 anni, l'84% dei partecipanti erano maschi, l'87.5% era in stadio BCLC C. Inoltre, il 70% dei pazienti arruolati era asiatico. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Lenvatinib (12 mg al giorno se il peso corporeo era ≥ 60 kg o 8 mg se il peso corporeo era <60 kg) o Sorafenib (400 mg due volte al giorno), fino a progressione di malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Lo studio REFLECT ha dimostrato la non inferiorità di Lenvatinib rispetto a Sorafenib in termini di sopravvivenza globale: 13.6 mesi (IC 95% 12.1-14.9) e 12.3 mesi (IC 95% 10.4-13.9), rispettivamente, con un HR di 0.92 (IC 95% 0.79 -1.06). Inoltre, Lenvatinib è risultato superiore a Sorafenib in tutti gli altri obiettivi di efficacia. L'obiettivo secondario rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (7.4 mesi nel braccio sperimentale (IC 95% 6.9-

8.8) e 3.7 mesi (IC 95% 3.6-4.6) nel braccio di controllo) era a favore di Lenvatinib (HR: 0.65; IC 95% 0.56 - 0.77). Allo stesso modo, il braccio con Lenvatinib ha mostrato un tasso di risposta completa o parziale superiore (RR 2.89; IC 95% 1.96 - 4.26).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Nello studio REFLECT, il trattamento con Lenvatinib si è dimostrato, nel complesso, ben tollerato, consentendo il mantenimento di una qualità di vita equivalente a quella osservata con Sorafenib (HR di peggioramento alla scala EORTC QLQ-C30 0.89, IC 95% 0.73-1.09). I soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi sono stati leggermente più numerosi nel braccio trattato con Lenvatinib (RR 1.46, IC 95% 1.01 - 2.11). Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati ipertensione, diarrea, anoressia, perdita di peso, astenia, tossicità cutanea (eritrodissestesie palmo-plantare) e proteinuria. Lenvatinib ha dimostrato rispetto a Sorafenib una minore tossicità cutanea ed un maggior rischio di insorgenza di ipertensione arteriosa.

Per lo studio degli eventi avversi è stata considerata anche una meta-analisi di studi osservazionali (13) che ha incluso 4 studi per un totale di 542 pazienti l'84% dei quali erano maschi, con intervallo di età: 56-74 anni. Dal 55% al 95% dei casi rientravano nella classe A di Child Pugh. In due studi veniva riportato uno stadio BCLC C nel 45% e 50% dei casi, mentre l'informazione mancava negli altri due studi. È stato considerato anche uno studio osservazionale multicentrico italiano (14) che ha arruolato 288 pazienti, 80% dei quali erano maschi, il 57% aveva un'età <70 anni, il 93.5% rientrava nella classe A di Child Pugh e il 75% nello stadio BCLC C. La revisione sistematica ha evidenziato una frequenza di eventi avversi seri sostanzialmente equivalente (RR 1.24, IC 95 % 0.80 -1.92); Lo stesso dicasi per la frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (14) (RR 1.14, IC 95% 0.83-1.57).

La gestione degli effetti collaterali correlati a Lenvatinib deve prevedere la corretta informazione del paziente, un tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

È da sottolineare che l'insorgenza di eventi avversi quali ipertensione, diarrea, proteinuria, ipotiroidismo e disфонia, correla con una miglior prognosi (15) ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi, al fine di evitare precoci ed inappropriate interruzioni definitive della terapia, peraltro necessarie solo in una minoranza di pazienti, in caso di tossicità severa e inaccettabile.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	12 mg o 8 mg/ die in base al peso corporeo
Primo livello di riduzione	8 mg o 4 mg /die in base al peso corporeo
Secondo livello di riduzione	4 mg /die o 4 mg ogni 2 giorni in base al peso corporeo

La Tabella 1 riassume le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità registrata in corso di trattamento con Lenvatinib, adottate nello studio REFLECT.

MODIFICHE RISPETTO ALLA DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA DI LENVATINIB			
Dose iniziale		Peso corporeo ≥60 kg 12 mg (tre capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)	Peso corporeo <60 kg 8 mg (due capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)
Tossicità persistenti e intollerabili di grado 2 o 3^a			
Reazioni avverse	Modifiche	Dose modificata^b (Peso corporeo ≥60 kg)	Dose modificata^b (Peso corporeo <60 kg)
Prima comparsa ^c	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	8 mg (due capsule da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg)
Seconda comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg)	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni
Terza comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si riduce al grado 0-1 o torna ai valori iniziali ^d	4 mg (una capsula da 4 mg) a giorni alterni	Interrompere
Tossicità pericolose per la vita (Grado 4): interrompere^e			
f. Avviare la gestione medica per nausea, vomito o diarrea prima della sospensione o riduzione della dose			
g. Ridurre la dose in successione in base al livello di dose precedente (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg a giorni alterni)			
h. Tossicità ematologica o proteinuria: non è richiesta alcuna modifica della dose per la prima comparsa			
i. Per la tossicità ematologica, la terapia può ricominciare quando si riduce al grado 2; proteinuria, riprendere quando si riduce a un valore inferiore a 2 g/24 ore			
j. Escludendo le anomalie di laboratorio ritenute non pericolose per la vita, che devono essere gestite come grado 3			
REAZIONI AVVERSE CHE RICHIEDONO UNA RIDUZIONE DI DOSAGGIO			

Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere Lenvatinib
Ipertensione	Grado 3 (nonostante una terapia antipertensiva ottimale)	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0, 1 o 2
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Proteinuria	≥ 2 g/24 ore	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a meno di ≥ 2 g/24 ore
Sindrome nefrosica	-----	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Compromissione o insufficienza renale	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Disfunzione cardiaca	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile	Qualsiasi grado	Interruzione temporanea del farmaco	Considerare la ripresa del trattamento a dose ridotta in caso di riduzione a grado 0-1
Epatotossicità	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4*	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Tromboembolia arteriosa	Qualsiasi grado	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Emorragia	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1
	Grado 4	Interruzione	Non riprendere il

MODIFICHE RISPETTO ALLA DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA DI LENVATINIB			
Dose iniziale		Peso corporeo ≥ 60 kg 12 mg (tre capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)	Peso corporeo < 60 kg 8 mg (due capsule da 4 mg per via orale una volta al giorno)
Tossicità persistenti e intollerabili di grado 2 o 3^a			
Reazioni avverse	Modifiche	Dose modificata^b (Peso corporeo ≥ 60 kg)	Dose modificata^b (Peso corporeo < 60 kg)
		definitiva del farmaco	trattamento
Perforazione o Fistola GI	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Fistola non GI	Grado 4	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
Prolungamento dell'intervallo QT	> 500 ms	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a < 480 ms o ritorna ai valori iniziali
Diarrea	Grado 3	Interruzione temporanea del farmaco	Si riduce a grado 0-1 o torna ai valori iniziali
	Grado 4 (nonostante terapia)	Interruzione definitiva del farmaco	Non riprendere il trattamento
*Le anomalie di laboratorio di grado 4 giudicate non potenzialmente pericolose per la vita possono essere gestite secondo le modalità previste per le reazioni severe (ad es. di grado 3)			

Certezza globale delle prove

La certezza complessivamente è moderata se si considera la certezza più bassa fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti e per rischio di detection bias per gli eventi avversi.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall' Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, i 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che non esista prova di un vantaggio a favore di uno rispetto all'altro.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 120 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alle determine AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale in merito al rimborso dei farmaci Sorafenib e Lenvatinib.

I costi variano da 1.874,87 euro (prezzo ex factory, IVA esclusa) del Lenvatinib a 5.878,77 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa) del Nexavar.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 120 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Tre studi di costo-efficacia sono stati inclusi.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Il primo studio (16), condotto in Giappone, ha derivato dallo studio REFLECT i dati di Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e efficacia (OS e PFS); i dati sui costi sono stati ottenuti dal Japanese National Health Insurance (NHI) Drug Price List del 2017 e le voci di costi diretti sono state stimate mediante consenso di esperti raggiunto con metodo Delphi. Tasso di sconto 2%. Orizzonte temporale 5 anni. La willingness to pay (WTP) è stata stabilita in 5 milioni di YEN giapponesi.

Il secondo studio (17), condotto in Canada, ha derivato dallo studio REFLECT i dati di Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e efficacia (OS e PFS); i dati sui costi sono stati ottenuti da dati di letteratura e dal pan-Canadian Oncology Drug Review reports. Tasso di sconto 1,5%. Orizzonte temporale 5 anni.

La WTP è stata fissata a \$ 50000 dollari canadesi per QALY guadagnato.

Il terzo studio (18), condotto in Australia ha ottenuto dallo studio REFLECT i dati di Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e efficacia (OS e PFS); quelli relativi ai costi sono stati ottenuti dalla analisi della letteratura. Tasso di sconto 5%. Orizzonte temporale 10 anni. La soglia di WTP è stata fissata a \$50,000 dollari australiani per QALY.

Dall'analisi dei tre studi emerge che, sebbene il trattamento con Lenvatinib non sia associato a un beneficio clinico in termini di OS, ha un vantaggio in termini di PFS e il Lenvatinib è ritenuto un trattamento costo-efficace in tutti gli scenari presi in considerazione.

Tuttavia, poiché tali studi sono stati condotti in Paesi ed ambiti diversi dal contesto italiano e nell'attesa di confronti con l'assai meno costoso Sorafenib "generico", il panel ha ritenuto di non poter esprimere un giudizio di preferenza sulla base di questi dati.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel non ha ritenuto che esista un problema di equità, in quanto vi è disponibilità dei due farmaci in tutti gli ospedali del territorio nazionale

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che non vi siano differenze fra i due farmaci tali da potere influire sulla accettabilità, tranne una forte differenza di costo derivante dalla disponibilità del Sorafenib generico.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che non vi siano differenze sostanziali negli aspetti gestionali e operativi del trattamento con i due farmaci.

Bibliografia

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
3. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-109.
4. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:561-74
5. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122: 664–71.
6. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459–65.
7. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of Lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
8. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6: 18
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
10. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34
11. Kudo M, Finn RS, Qin S. et al. Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163–1173.

12. Vogel A, Kin S, Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):649-658.
13. Facciorusso A, Tataglia N, Villani R, et al. Lenvatinib versus Sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2379-2387.
14. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG, et al. Real-life clinical data of lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:9379-9389.
15. Sung MW, Finn RS, Qin S, et al. Association between overall survival and adverse events with Lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:4:S317-317
16. Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of Lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with Sorafenib in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2019;54(6): 558–570.
17. Kim JJ, McFarlane T, Tully S, et al. Lenvatinib versus Sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A cost–utility analysis. *The Oncologist* 2020;25(3): e512–e519.
18. Saiyed M, Byrnes J, Srivastava T, et al. Cost-Effectiveness of Lenvatinib compared with Sorafenib for the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Australia. *Clinical Drug Investigation* 2020;40(12):1167–1176.

Quesito n.16. Nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio intermedio o avanzato, non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale, è indicato l'utilizzo di Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

P (partecipanti): pazienti in classe B di Child Pugh con HCC in stadio intermedio o avanzato, non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale,

I (intervento): Sorafenib o Lenvatinib

C (comparatore): migliore terapia di supporto

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti in classe B di Child Pugh con HCC in stadio intermedio o avanzato non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale il panel suggerisce di non utilizzare Sorafenib o Lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto.

Forza della raccomandazione

Condizionata a sfavore

COI: *Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti e Gardini*

Priorità del problema

In Occidente, l'epatocarcinoma è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, a uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie locoregionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% o 70% (1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata a uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia locoregionale, ha una prognosi molto peggiore a causa dell'inapplicabilità dei trattamenti curativi (1-3). La prognosi dipende sia dalle caratteristiche del tumore sia dall'insufficienza epatica dovuta alla concomitante cirrosi. L'efficacia del Sorafenib per pazienti in classe Child-Pugh A è stata dimostrata negli studi SHARP (4) e Asian Pacific (5); in questi studi erano stati inclusi, in violazione al protocollo di studio, solo pochissimi pazienti in classe B di Child-Pugh. Per il Lenvatinib è stata dimostrata l'equivalenza col Sorafenib nei pazienti in A di Child-Pugh nello studio di non inferiorità REFLECT (6).

Sorafenib è un farmaco somministrabile per os che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (7-8). La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR- β) (7-8).

Lenvatinib è un inibitore multichinasi orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore PDGF α , RET e KIT (9-11).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 4 maggio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 207 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 7 studi, 4 dei quali sono stati esclusi.

Sono stati quindi inclusi 2 RCT che hanno confrontato Sorafenib vs migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) e una revisione sistematica di studi osservazionali (12-13).

Nessuno studio su Lenvatinib è risultato pertinente.

Il primo RCT è BOOST trial (12), iniziato nel 2011 e fallito nella fase di arruolamento principalmente perché l'azienda farmaceutica ha rifiutato di fornire il farmaco gratuitamente; pertanto, solo 15 centri hanno accettato di partecipare pagando il farmaco. Nel 2014 AIFA ha finanziato lo studio per acquistare il farmaco; il numero di centri aderenti è salito a 36 ma solo 13 hanno arruolato almeno 1 paziente per un totale di 35 pazienti randomizzati. Lo studio è stato definitivamente interrotto nel 2017; la pubblicazione riporta risultati di solo analisi descrittive.

Il secondo RCT - PRODIGE 21 (13) è uno studio multicentrico e multibraccio di fase II che confronta Sorafenib vs Pravastatin vs Sorafenib+Pravastatin vs BSC. Per l'analisi d'interesse sono stati valutati solo i bracci Sorafenib e BSC. Lo studio riporta i risultati di analisi solo descrittive sui 78 pazienti randomizzati.

L'ultimo studio invece è una revisione sistematica (14) che aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di Sorafenib come terapia di prima scelta in pazienti con HCC in stadio avanzato e in classe A o B di Child Pugh. La revisione sistematica ha incluso 30 studi (con differenti trattamenti di controllo o non controllati) di cui 4 RCT e 26 studi di coorte, incluso lo studio prospettico GIDEON, per un totale di 1684 partecipanti in classe B di Child-Pugh e 6820 in classe A di Child-Pugh.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale (OS)

Nello studio BOOST (12), la sopravvivenza globale mediana con Sorafenib è risultata essere di 4.9 mesi (IC 95% 1.2-5.6), e di 3.5 mesi (IC 95% 1.3-5.3) con la migliore terapia di supporto (BSC).

Nello studio PRODIGE 21 (13), la sopravvivenza mediana con Sorafenib era di 3.8 mesi (IC 95% 2.4–6.5), di 3.5 mesi (IC 95% 2.2–5.4) con BSC.

Nella revisione sistematica (14) viene descritta una sopravvivenza mediana dei pazienti in classe Child-Pugh B trattati con Sorafenib pari a 4.6 mesi (95% CI non calcolato per indisponibilità dei dati degli studi selezionati), mentre i pazienti in classe A raggiungevano con il farmaco gli 8.8 mesi

Sopravvivenza libera da progressione (PFS) / Tempo alla progressione (TTP)

Nello studio BOOST (12), la sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) raggiunta con l'utilizzo di Sorafenib è stata di 2.4 mesi (IC 95% 1.2-3.0). La PFS mediana ottenuta con BSC non è riportata.

Nello studio PRODIGE 21 (13) la PFS con Sorafenib era di 3.3 mesi (IC 95% 1.9-4.8), e di 2.5 mesi (IC 95% 1.9-4.3) con BSC. Il tempo mediano alla progressione (TTP) con Sorafenib è stato di 3.5 mesi e di 2.2 mesi con BSC.

Nella revisione sistematica (4) non sono stati riportati valori di PFS o TTP; relativamente al tasso di risposte obiettive (ORR) ottenuto con Sorafenib, non sono state individuate differenze di risposta tra pazienti trattati con Sorafenib in classe A o B di Child Pugh (OR 0.95, IC 95% 0.01-5.03).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Sorafenib ha sperimentato almeno un evento avverso di grado severo contro il 13.3% (2/15) dei trattati con BSC. Questo studio descrive inoltre la qualità di vita: i dati pre-trattamento sono stati raccolti in 9/16 (56.2%) pazienti del gruppo BSC e in 12/18 pazienti (67%) del gruppo del Sorafenib. Tuttavia, dopo il primo ciclo di trattamento sono stati compilati solo 3 e 4 questionari per gruppo, impedendo qualsiasi descrizione del cambiamento della QoL.

Nello studio PRODIGE21 (13) la durata mediana del trattamento con Sorafenib è stata di 1.8 mesi; interruzioni o riduzioni di dose si sono rese necessarie nel 70% dei pazienti trattati con Sorafenib. Eventi avversi di grado 3-5 si sono verificati nel 82.5% dei pazienti trattati con Sorafenib e nel 81.1% dei pazienti trattati con sola BSC. La qualità

di vita misurata con i questionari QLQ-C30 e FACT-Hep riportando un tempo al peggioramento di 2.1 mesi per i trattati con Sorafenib e 1.8 per i trattati con BSC.

Nella revisione sistematica (14), il 35% dei pazienti in classe Child-Pugh B trattati con Sorafenib ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4 (stessa percentuale osservata nei pazienti in classe A Child-Pugh trattati: OR 0.95, IC 95% 0.73-1.23).

Certeza globale delle prove

Complessivamente, la certezza è stata giudicata bassa. Il livello di certezza è stato abbassato per imprecisione delle stime.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale, il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che non ci siano differenze nel bilancio tra gli effetti desiderabili e quelli indesiderabili tra l'intervento (trattamento con Sorafenib o Lenvatinib) e il controllo (BSC) nei pazienti affetti da HCC avanzato e con classe B di Child-Pugh.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo la rimozione dei duplicati ma nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alle determinate pubblicate in Gazzetta Ufficiale riguardanti il rimborso dei farmaci Sorafenib e Lenvatinib.

I costi variano da 1.874,87 euro (prezzo ex factory, IVA esclusa) del Lenvatinib a 5.878,77 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa) del Nexavar.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

È stato individuato uno studio di costo-efficacia.

Lo studio (15), condotto in Cina ha ottenuto i dati relativi alla efficacia (OS e PFS) dallo studio Asia-Pacific; i dati sui costi sono stati ottenuti dai costi nazionali del Sorafenib. Tasso di sconto 3%. Orizzonte temporale 5 anni. La willingness to pay (WTP) è stata stabilita in 20,301\$/QALY. È stata effettuata un'analisi di sottogruppo condotta sui pazienti in classe B di Child-Pugh.

Lo studio conclude che, sebbene il trattamento con Sorafenib sia associato a un beneficio in termini di OS e PFS per i pazienti con HCC in stadio avanzato e in classe B di Child-Pugh, tale trattamento non è ritenuto costo-efficace.

La riduzione del costo, utilizzando Sorafenib "generico" potrebbe modificare la valutazione sulla costo-efficacia di questo trattamento rispetto alla BSC, ma a oggi non si hanno studi di costo-efficacia che confrontano Sorafenib generico con BSC.

Nessuno studio di costo-efficacia è stato identificato per il trattamento con Lenvatinib.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati ma nessun documento ritenuto pertinente è stato individuato. Il panel ha ritenuto che l'intervento in oggetto (Sorafenib o Lenvatinib) probabilmente non abbia impatto in termini di equità, poiché entrambi i farmaci sono disponibili su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessuno studio ritenuto pertinente è stata individuato. Il panel ha ritenuto che il trattamento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessuno studio ritenuto pertinente è stata individuato. Il panel ha ritenuto che probabilmente non vi siano problemi di fattibilità per l'intervento.

Bibliografia

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. *European Association for the Study of the Liver J Hepatol* 2001; 35:421-30.
3. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-109.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 359:378-90, 2008
5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.
7. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:561-74.
8. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122:664–71.
9. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5459–65.
10. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of Lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res.* 2014;2014:638747.
11. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell.* 2014;6:18.
12. Daniele G, Schettino C, Arenare L, et al. BOOST: a phase 3 trial of Sorafenib vs. best supportive care in first line

treatment of hepatocellular carcinoma in patients with deteriorated liver function. *Hepatoma Res.* 2021;7:61.

13. Blanc JF, Khemissa F, Bronowicki JP, et al. Phase 2 trial comparing Sorafenib, pravastatin, their combination or supportive care in HCC with Child-Pugh B cirrhosis. *Hepatol Int.* 2021;15(1):93-104.
14. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma-a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018; 105:1-9.
15. Zhang P, Yanga Y, Wena F, et al. Cost-effectiveness of Sorafenib as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(7):853-9.

Quesito n. 17 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib e che abbiano tollerato questo trattamento, è indicato il trattamento di seconda linea con Regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto?

P (partecipanti): pazienti affetti da HCC in progressione durante trattamento di prima linea con Sorafenib

I (intervento): Regorafenib

C (comparatore): migliore terapia di supporto

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib e che abbiano tollerato questo trattamento, il panel suggerisce di utilizzare Regorafenib in aggiunta alla terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *Rimassa, Trevisani, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Piscaglia*

Priorità del problema

Negli studi su farmaci di seconda linea pazienti in progressione durante la terapia con Sorafenib, la sopravvivenza globale nel gruppo placebo è di circa 8 mesi (1-4).

I pazienti in progressione dopo una o due linee di terapia sistemica necessitano di trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto.

La migliore terapia di supporto (BSC) è per definizione un trattamento somministrato con l'intento di ottenere una sopravvivenza eguale o più lunga di quella ottenibile con terapia invasive ma coniugata con una migliore qualità di vita.

Anche se una BSC ben eseguita è in grado di migliorare anche la sopravvivenza, il suo scopo non è quello di ottenere un prolungamento della sopravvivenza, ma di mantenere il più a lungo possibile la migliore qualità globale di vita possibile. Per questi pazienti è quindi necessario individuare trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza.

L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon

profilo di sicurezze in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari terapeutici (5).

Regorafenib è un inibitore multichinasico somministrabile per via orale che blocca l'attività di proteine chinasi coinvolte nell'angiogenesi, oncogenesi, metastasi e immunità tumorale. Ha un ha un profilo di bersaglio molecolare distinto e un'attività farmacologica più potente di Sorafenib (6-8).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 159 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 21 studi come potenzialmente eleggibili, 20 dei quali sono stati esclusi. L'unico studio incluso è il RCT internazionale multicentrico di fase III RESORCE (9), che ha randomizzato in doppio cieco 573 pazienti a ricevere Regorafenib o placebo con un rapporto 2:1. Obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale.

In questo studio, Regorafenib è stato testato nei pazienti con funzione epatica conservata (classe di Child-Pugh A), ECOG PS 0-1 e con HCC in progressione durante terapia con Sorafenib alla dose di 160 mg al giorno, assunto per 21 giorni in cicli della durata di almeno 28 giorni, e proseguito fino a progressione di malattia.

I pazienti arruolati nello studio avevano tollerato il trattamento con Sorafenib alla dose di almeno 400 mg/die per almeno 20 degli ultimi 28 giorni di trattamento, escludendo quindi coloro che avevano sospeso l'assunzione di Sorafenib per tossicità. Nei i pazienti inclusi nello studio, l'età media era di 63 anni, l'88% erano maschi, la classe Child Pugh era A nel 97.5%. La malattia era in stadio BCLC C nel 87.5%; il 28.5% dei pazienti presentava invasione vascolare e il 73% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del precedente trattamento con Sorafenib (7,8 mesi) e il tempo mediano dall'interruzione della precedente terapia (1,4 mesi) erano simili in entrambi i bracci di trattamento. La durata mediana del trattamento con Regorafenib è stata di 3,6 mesi. Il follow-up mediano è stato di 7 mesi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale

Lo studio riporta un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale da 7.8 mesi con placebo (IC 95% 6.3-8.8) a 10.6 mesi con Regorafenib (IC 95% 9.1-12.1) (HR=0.63, IC 95% 0.50-0.79).

Sopravvivenza libera da progressione e altri endpoint di efficacia

In tutti gli ulteriori obiettivi di efficacia (sopravvivenza libera da progressione tumorale, tempo alla progressione, tasso di risposte e di controllo della malattia), il Regorafenib è risultato statisticamente superiore al placebo.

La sopravvivenza libera da progressione secondo i criteri mRECIST è stata di 3.1 mesi (IC 95% 2.8-4.2) con Regorafenib contro 1,5 mesi con placebo (IC 95% 1.4-1.6) (HR 0.43, IC 95% 0.35–0.52).

Il tempo mediano alla progressione è risultato di 3.2 mesi (IC 95% 2.9-4.2) con Regorafenib contro 1.5 mesi (IC 95% 1.4-1.6) con placebo (HR 0.41, IC 95% 0.34–0.51).

Il tasso di risposte obiettive secondo criteri mRECIST è risultato 11% con Regorafenib e 4% con placebo (RR 2.56, IC 95% 1.22-5.36).

Il tasso di controllo di malattia è risultato 65% con Regorafenib e 36% con placebo (RR 1.70, IC 95% 1.36 - 2.13).

Sulla base dei risultati così ottenuti, il Regorafenib è stato approvato dall'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) per il trattamento nei pazienti con HCC precedentemente trattati con Sorafenib. In Italia, tale trattamento è rimborsabile, a partire dal settembre 2018 limitatamente ai pazienti in classe A di Child-Pugh in progressione durante il trattamento con Sorafenib.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Regorafenib è stato complessivamente ben tollerato: eventi avversi di grado 3-4 (RR 1.71, IC 95% 1.41-2.07); gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti sono stati ipertensione (15%), sindrome palmo-plantare (13%), astenia (9%) e diarrea (3%).

Eventi avversi seri correlati alla terapia si sono verificati nel 10% dei pazienti trattati con Regorafenib e 3% dei pazienti trattati con placebo (RR 4.03, IC 95% 1.61-10.05).

Il tasso di interruzione del trattamento dovuto a eventi avversi correlati alla terapia è stato del 10% con Regorafenib e 4% con placebo (RR 2.88, IC 95% 1.31-6.31).

La qualità di vita è risultata sostanzialmente simile a quella del braccio placebo.

Allo stato attuale, non esistono dati sulla sicurezza ed efficacia di Regorafenib nei pazienti intolleranti al Sorafenib.

La gestione degli effetti collaterali del regorafenib deve prevedere una corretta informazione del paziente, in modo che il paziente possa mettere in atto misure preventive (in particolare per la tossicità cutanea), un tempestivo

trattamento sintomatico, e l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata. Come nel caso del Sorafenib, l'insorgenza di eventi avversi dermatologici predice una migliore prognosi ed è quindi importante la loro corretta gestione, al fine di evitare una precoce e inappropriata interruzione definitiva della terapia (necessaria solo in una minoranza di pazienti) per tossicità severa e inaccettabile proprio nei pazienti che traggono maggiore vantaggio di sopravvivenza dal trattamento.

Le riduzioni di dose del regorafenib vengono effettuate secondo il seguente schema:

Dose piena	160 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni
Primo livello di riduzione	120 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni
Secondo livello di riduzione	80 mg die per 21 giorni ogni 28 giorni

La tabella 1 riporta, come indicazione utile per la pratica clinica, le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità del regorafenib adottate nello studio RESORCE.

Tabella 1. Riduzioni di dose per tossicità da regorafenib previste nello studio RESORCE

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECCEP TO S. PALMO PLANTARE, AUMENTO DI AST/ALT E IPERTENSIONE ARTERIOSA)				
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica dei tempi di somministrazione	Modifica della dose	Dose per i cicli successivi	
Grado 0-2	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica	
Grado 3	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento di grado ≤ 2	Riduzione di un livello di dose	Se la tossicità rimane di grado ≤ 2 , si può considerare il re-incremento della dose. Se ricompare una tossicità di grado ≥ 3 è indicato ridurre definitivamente la dose	
Grado 4	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento di grado ≤ 2	Riduzione di un livello di dose. Può essere considerata l'interruzione permanente del trattamento		
AUMENTO ALT/AST				
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento	
Grado 0-2	Nessuna modifica. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Nessuna modifica, eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per	Nessuna modifica, eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	

		almeno 4 settimane	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento
Grado 3	Interrompere trattamento. Eseguire controllo di AST, ALT e bilirubina fino al raggiungimento di un grado ≤ 2 o fino al raggiungimento di valori uguali al basale. Ridurre il farmaco di una dose. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane. Se i valori rimangono stabili per due cicli si può considerare il re-incremento di dose con controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Interrompere trattamento. Eseguire controllo di AST, ALT e bilirubina fino al raggiungimento del grado ≤ 2 o fino al raggiungimento di valori uguali al basale. Ridurre il farmaco di una dose. Eseguire controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane. Se i valori rimangono stabili per due cicli si può considerare il re-incremento di dose con controllo settimanale di AST, ALT e bilirubina per almeno 4 settimane	Interrompere il trattamento
Grado 3 con ALT o AST $> 8 \times$ ULN e un concomitante aumento della bilirubina (di qualsiasi grado) rispetto ai valori precedenti	Come sopra. In caso di valutazione negativa del rischio-beneficio, prendere in considerazione l'interruzione del trattamento	Interrompere il trattamento	
Grado 4	Interrompere il trattamento		
S. PALMO-PLANTARE			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Evento	Modifica di dose suggerita	

Grado 1 Minime reazioni cutanee a mani o piedi (es, disestesie, eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore.	Qualsiasi	Mantenere il livello di dose e istituire immediatamente misure di sostegno per il sollievo sintomatico	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Evento	Modifica di dose suggerita	
Grado 2 Reazioni cutanee a mani o piedi (es, eritema, edema) con dolore limitanti le attività della vita quotidiana	1° evento	Utile ridurre la dose di regorafenib; se i sintomi non migliorano o si ripresentano, interrompere il trattamento per ≥ 7 giorni, fino a che la tossicità si risolve	
	Nessun miglioramento entro 7 giorni o secondo evento	Interrompere la terapia fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Riprende il trattamento con riduzione di un livello di dose	
	3° evento	Interrompere la terapia fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprendere il trattamento, ridurre la dose di un ulteriore livello di dose (due livelli di dose totale)	
	4° evento	Interrompere il trattamento	
Grado 3 Severe alterazioni cutanee (es, desquamazione, vesciche, ulcere, sanguinamento) con importante dolore, che rendono non possibili le attività della vita quotidiana	1° evento	Istituire immediatamente misure di supporto. Interrompere il trattamento per un minimo di 7 giorni fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprende il trattamento, ridurre la dose di un livello di dose. Se la tossicità non si ripresenta si può considerare il re-incremento di dose	
	2° evento	Istituire immediatamente misure di supporto. Interrompere il trattamento per un minimo di 7 giorni fino a risoluzione della tossicità (grado 1). Quando si riprendere il trattamento, ridurre la dose di un ulteriore livello di dose (due livelli di dose totale). Se la tossicità non si ripresenta si può considerare il re-incremento di dose	
	3° evento	Interrompere il trattamento	
IPERTENSIONE ARTERIOSA			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Definizione	Terapia antipertensiva	Dosaggio regorafenib
Grado 1	Preipertensione (sistolica 120-139 mmHg o diastolica 80-89 mmHg)	Nessuna terapia	Continuare regorafenib senza riduzione con monitoraggio della pressione arteriosa

Grado 2	Sistolica 140-159 mmHg o diastolica 90-99 mmHg oppure Aumento sintomatico della diastolica > 20 mmHg se precedentemente nella norma	Trattare con l'obiettivo di raggiungere valori di pressione diastolica ≤ 90 mmHg: - Se in precedenza era entro i limiti normali, iniziare una monoterapia antipertensiva - Se il paziente già assume un farmaco ipertensivo aumentare la dose	Continuare regorafenib Se sintomatica, interrompere regorafenib fino alla scomparsa dei sintomi e diastolica ≤ 90 mmHg. Quando regorafenib viene riavviato, continuare allo stesso livello di dose
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Definizione	Terapia antipertensiva	Dosaggio regorafenib
Grado 3	Sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 100 mmHg Oppure Necessità di terapia antipertensiva con più di un farmaco o superiore a quella precedentemente in uso	Trattare con l'obiettivo di raggiungere valori di pressione diastolica ≤ 90 mmHg: -Iniziare terapia antipertensiva e/o -Aumentare dose del farmaco ipertensivo e/o -Aggiungere ulteriore farmaco ipertensivo	Interrompere regorafenib fino a pressione diastolica ≤ 90 mmHg, se sintomatica fino a quando i sintomi si risolvono. Quando regorafenib viene riavviato, continuare allo stesso livello di dose. Se la pressione arteriosa non è controllata con l'aggiunta di una nuova terapia intensiva ridurre di un livello di dose. Se ricomparsa di grado 3 nonostante la riduzione della dose e la terapia antiipertensiva, ridurre di un altro livello di dose
Grado 4	Paziente in pericolo di vita (ad esempio ipertensione maligna, deficit neurologici transitori o permanenti, crisi ipertensiva)		Interrompere il trattamento

Considerazioni aggiuntive:

I dati preliminari dello studio osservazionale REFINE, di fase IV (NCT 03289273) (10,11), riportano i dati di sicurezza del Regorafenib nei primi 500 pazienti arruolati. Il farmaco è stato utilizzato come trattamento di seconda e terza linea in pazienti che non hanno risposto al Sorafenib. Gli eventi avversi di ogni grado più frequenti erano la sindrome palmo-plantare (30%), la diarrea (21%) e la riduzione di appetito (14%).

Certezza globale delle prove

La qualità delle evidenze derivanti dallo studio RESORCE è stata giudicata nel complesso moderata. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione e rischio di bias.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti sia probabilmente a favore dell'intervento (utilizzo di Regorafenib) in quanto i pazienti attribuiscono maggior valore agli effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderabili.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento alla determina AIFA del 3 settembre 2018 pubblicata in Gazzetta Ufficiale.

I costi di regorafenib variano da 2.200,00 euro (prezzo ex factory, IVA esclusa) a 3.630,88 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa).

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Sono stati inclusi due studi di costo-efficacia (12-13). Entrambi riportano valutazioni simulate attraverso modelli di Markov in cui i dati per l'Utility sono stati derivati dallo studio RESURCE (9). I costi sono stati derivati dal RED BOOK e GoodRX.

In entrambi gli studi, l'impiego di Regorafenib non è stato ritenuto costo-efficace rispetto alla BSC.

Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia.

Il panel ha ritenuto che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti con costi e Willingness to Pay (WTP) espressi in dollari.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto probabilmente nullo l'impatto dell'intervento (uso di regorafenib) sull'equità: il farmaco è infatti accessibile su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto probabilmente accettabile l'intervento (uso di Regorafenib) per i "key stakeholders".

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto fattibile l'intervento (uso di Regorafenib): il farmaco è infatti accessibile su tutto il territorio nazionale.

Bibliografia

1. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to Sorafenib or for whom Sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol.* 2013;31:3509–16.
2. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of Sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:57–67.
3. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with Sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:859–70.
4. Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo BY, et al. Phase III randomized study of second-line ADI-peg 20 (A) plus best supportive care versus placebo (P) plus best supportive care in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2016; 34:abstr 4017.
5. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol.* 2017;28(3):528-534.
6. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245–55.
7. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2013;12:1322–31.
8. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–109
9. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on Sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66.
10. Granito A, Forgione A, Marinelli S, et al. Experience with regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211016959.
11. NCT03289273. Observational study to evaluate, under real-world practice conditions, the safety and effectiveness of regorafenib in patients diagnosed with unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03289273> (first received 18 September 2017).

12. Shlomai A, Leshno M, Goldstein DA. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on Sorafenib—A cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207132.
13. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2017;123(19):3725-3731.

Quesito n. 18 *Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, in progressione durante il trattamento o intolleranti al Sorafenib, e anche dopo un'eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con Cabozantinib (in seconda o terza linea) rispetto alla migliore terapia di supporto?*

P (partecipanti): pazienti affetti da HCC in progressione durante il trattamento con Sorafenib o eventuale ulteriore linea di trattamento o intolleranti al trattamento

I (intervento): Cabozantinib

C (comparatore): migliore terapia di supporto

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per i pazienti con buona funzionalità epatica (classe A di Child-Pugh) e HCC avanzato o HCC intermedio non candidabili a trattamento loco-regionale (o nei quali tale approccio abbia fallito), pretrattati con Sorafenib e anche con un'eventuale ulteriore linea di terapia, in progressione durante almeno una di esse, il trattamento con Cabozantinib dovrebbe essere preso in considerazione come possibile opzione terapeutica.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Piscaglia*

Priorità del problema

I pazienti in progressione dopo una o due linee di terapia sistemica necessitano di trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto.

L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon profilo di sicurezze in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari in questo campo (1).

Cabozantinib è un agente di disattivazione tumorale somministrabile per via orale che blocca efficacemente diverse protein-chinasi e, in particolare, inibisce diversi recettori tirosin chinasi (RTK, receptor tyrosine kinases) coinvolti nella crescita del tumore e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica del

tumore. Cabozantinib è inibitore multichinasico con azione antiangiogenica (inibizione dei recettori VEGF) nonché sulle vie di MET (proteina recettore per il fattore di crescita epatocitario) e sulla famiglia delle TAM-chinasi (TYRO3, AXL, MER) (1).

Il suo confronto quindi con BSC potrebbe quindi svelare benefici in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 156 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in estenso 14 studi come potenzialmente eleggibili e 13 di essi sono stati esclusi.

L'unico studio incluso è il CELESTIAL (2), un RCT multicentrico condotto in doppio cieco, che ha arruolato 707 pazienti in classe A di Child-Pugh, con HCC avanzato o intermedio (in quest'ultimo caso non candidabili a trattamento locoregionale), trattati in prima linea con Sorafenib, a cui poteva essere seguita un'ulteriore linea di trattamento, e in progressione ad almeno una linea di terapia. I pazienti sono stati randomizzati, con rapporto 2:1, a ricevere Cabozantinib per via orale alla dose di 60 mg al giorno oppure placebo.

I pazienti avevano un'età media di 64 anni; l'83% erano maschi. La classe Child-Pugh era A nel 98% dei pazienti, lo stadio BCLC era C per il 90% dei casi.

Il 29,3% presentava invasione vascolare, il 78% malattia extraepatica. La durata mediana del precedente trattamento con Sorafenib era di 5 mesi; il tempo mediano dall'interruzione della terapia era di 1,3 mesi. La durata mediana del trattamento con Cabozantinib è stata di 3,8 mesi. Infine, il follow up mediano è stato di 10 mesi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sopravvivenza globale

Cabozantinib ha migliorato la sopravvivenza globale mediana, portandola a 10.2 mesi (95% CI 9.1-12.0) rispetto agli 8.0 mesi (IC 95% 6.8-9.4) del placebo (HR 0.76, IC 95% 0.63-0.92).

Sopravvivenza libera da progressione e altri endpoint di efficacia

La sopravvivenza libera da progressione mediana, calcolata utilizzando i criteri di risposta RECIST 1.1, è risultata essere con Cabozantinib di 5.2 mesi (IC 95% 4.0-5.5) contro 1.9 mesi con placebo (IC 95% 1.9-1.9) (HR 0.44, IC 95% 0.36-0.52).

La risposta completa o parziale secondo i criteri di risposta RECIST 1.1 è risultata essere del 4% con Cabozantinib (18 risposte parziali su 470 pazienti trattati) rispetto a <1% con placebo (1 risposta parziale su 237 pazienti), (RR 2.02, IC 95% 0.23 - 17.90); Il tasso di controllo di malattia (malattia stabile) a un follow-up mediano di 10 mesi è stato del 64% con Cabozantinib rispetto al 33% con placebo (RR 1.82, IC 95% 1.50 - 2.21).

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Eventi avversi di grado 3-4 sono stati osservati nel 68% dei pazienti trattati con Cabozantinib e nel 36% dei pazienti trattati con placebo I più frequenti sono stati: tossicità cutanea (17% vs nessun paziente nel gruppo placebo), ipertensione (16% vs 2%), incremento delle AST (12% vs 7%), astenia (10% vs 4%) e diarrea (10% vs 2%).

Eventi avversi seri si sono verificati in 50% dei pazienti trattati con Cabozantinib e 37% dei pazienti trattati con placebo (RR 1.36, IC 95% 1.12 - 1.64).

Il tasso di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 67% con Cabozantinib e 36% con placebo (RR 1.86, IC 95% 1.50 - 2.31).

Il tasso di interruzione del trattamento dovuto a eventi avversi correlati alla terapia è stato 16% con Cabozantinib e 3% con placebo (RR 5.51, IC 95% 2.58 - 11.76).

La gestione degli effetti collaterali del Cabozantinib deve prevedere una corretta informazione del paziente, al fine di mettere in atto tutte le necessarie misure preventive, un tempestivo trattamento sintomatico e l'interruzione temporanea (o definitiva) del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata. Come con Sorafenib, Lenvatinib e Regorafenib, anche con Cabozantinib esiste una correlazione tra eventi avversi e prognosi. In particolare, l'insorgenza di tossicità dermatologica, di qualsiasi grado, o di ipertensione arteriosa di grado 3 o superiore correla con una migliore prognosi (3). È quindi fondamentale la corretta gestione degli stessi, al fine di evitare una precoce e inappropriata interruzione definitiva della terapia (necessaria solo in una minoranza dei casi) per tossicità severa e inaccettabile proprio nei pazienti che traggono il maggior vantaggio prognostico dall'impiego di Cabozantinib.

Le riduzioni di dose devono essere effettuate secondo il seguente schema:

- dose piena: 60 mg/die

- Il livello di riduzione: 40 mg/die
- Il livello di riduzione: 20 mg/die

La Tabella 1 riporta, come indicazione utile per la pratica clinica, le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità del Cabozantinib adottate nello studio CELESTIAL (1).

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECCETTO ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE, PROTEINURIA E IPERTENSIONE)	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
Grado 0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna modifica
Grado 2 intollerabili e che non possono essere gestite mediante una riduzione della dose o una terapia di supporto	<ul style="list-style-type: none"> • A discrezione del medico ridurre o interrompere il trattamento finché la reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1. E' raccomandata una riduzione/interruzione del trattamento più breve possibile
Grado 3 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 • Riprendere il trattamento a una dose ridotta
Grado 4 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento Istituire una terapia medica appropriata • Se la gravità della reazione avversa si riduce a un grado ≤ 1, riprendere il trattamento a una dose ridotta • Se la reazione avversa non si risolve, interrompere definitivamente il trattamento
PROTEINURIA	
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
≤ 1 mg/mg ($\leq 113,1$ mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna modifica
> 1 e $< 3,5$ mg/mg ($> 113,1$ e $< 395,9$ mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna modifica • Eseguire proteinuria delle 24 ore • Eseguire il rapporto tra le concentrazioni urinarie di proteine e creatinina (UPCR) entro 7 giorni e poi una volta alla settimana • Se UPCR è nella norma in due valutazioni successive si può ritornare alle tempistiche di controllo precedenti

<p>3,5 mg/mg ($\geq 395,9$ mg/mmol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento in attesa di ripetere UPCR entro 7 giorni e / o eseguire proteinuria delle 24 ore: <ul style="list-style-type: none"> -Se proteinuria $\geq 3,5$ mg/mg continuare la sospensione del trattamento ed eseguire rivalutazione a sette giorni -Se UPCR si riduce fino a <2 mg/mg, ricominciare il trattamento a una riduzione di dose ed eseguire EPCR settimanalmente fino a quando l'UPCR non si riduce a <1
<p>Sindrome nefrosica</p>	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere il trattamento
<p>ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE</p>	
<p>Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)</p>	<p>Modifica del trattamento</p>
<p>Grado 1 Minime reazioni cutanee a mani o piedi (es, disestesie, eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Il trattamento dello studio può essere continuato alla dose attuale se la tossicità è clinicamente insignificante e tollerabile Diversamente, il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo. Iniziare crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno Rivalutazione del caso settimanalmente; se la tossicità peggiora in qualsiasi momento o non migliora dopo 2 settimane, procedere come da indicazioni per tossicità di grado 2
<p>Grado 2 Reazioni cutanee a mani o piedi (es, eritema, edema) con dolore limitanti le attività della vita quotidiana</p>	<ul style="list-style-type: none"> Il trattamento può essere continuato se la tossicità è tollerata. Diversamente, il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo Continuare con crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno e aggiungere analgesici per il controllo del dolore, se necessario Rivalutazione del caso settimanalmente; se la tossicità peggiora in qualsiasi momento o non migliora dopo 2 settimane, procedere come da indicazioni per tossicità di grado 3
<p>Grado 3 Severe alterazioni cutanee (es, desquamazione, vesciche, ulcere, sanguinamento) con importante dolore, che rendono non possibili le attività della vita quotidiana</p>	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere il trattamento fino a riduzione della tossicità a Grado 0-1 Continuare con crema all'urea 20% due volte al giorno e clobetasol crema 0,05% una volta al giorno e aggiungere analgesici per il controllo del dolore, se necessario Riprendere il farmaco al livello di dose inferiore Interrompere definitivamente il farmaco se la tossicità si ripresenta a dose ridotta o se non miglior dopo 6 settimane di interruzione
<p>IPERTENSIONE ARTERIOSA</p>	
<p>>150 mmHg and <160 mmHg (Sistolica) O >100 mmHg and <110 mmHg (diastolica)</p>	<p>Modifica del trattamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Ottimizzazione della terapia antipertensiva Ridurre il farmaco al livello di dose inferiore in caso di persistenza di una pressione arteriosa diastolica > 100 o sistolica >150 mm Hg nonostante l'ottimizzazione della terapia antipertensiva (generalmente include l'uso di tre farmaci) Se paziente asintomatico interrompere il farmaco

<p>≥ 160 mm Hg (Sistolica) O ≥ 110 mm Hg (diastolica)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento deve essere ridotto al livello di dose inferiore successivo • Aggiungere nuovi o ulteriori farmaci antipertensivi e / o aumentare la dose di farmaci esistenti, monitorando attentamente il soggetto per ipotensione • Ridurre ulteriormente il farmaco al livello di dose inferiore o interromperlo in caso di persistenza di una pressione arteriosa diastolica > 100 o sistolica >150 mm Hg nonostante l'ottimizzazione della terapia antipertensiva (generalmente include l'uso di tre farmaci) • Il farmaco deve essere interrotto se persistenza di valori pressori ≥ 160 mm Hg (sistolica) o ≥ 110 mm Hg (diastolica) o se il paziente risulta essere sintomatico
<p>Crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento

Considerazioni aggiuntive

Uno studio effettuato su una serie di casi di 88 pazienti reclutati in 11 centri in Svizzera, Austria, Germania (4) riporta di dati di sicurezza del Cabozantinib utilizzato come trattamento di seconda o terza linea. Gli eventi avversi più frequenti di grado ≥ 3 sono stati la diarrea (8.8%) e l'astenia (4.4%). Lo studio non riporta casi di interruzione del trattamento dovuti a eventi avversi.

In una seconda serie di casi di 96 pazienti reclutati in 15 centri italiani (5) viene riportata una frequenza di eventi avversi di grado 3-4 pari al 42.7%. Gli eventi avversi più frequenti sono stati l'astenia (6,3%), la tossicità cutanea (6,3%), l'aumento delle ALT (6,3%) e l'ipertensione (4,2%).

Certezza globale delle prove

La qualità delle evidenze derivanti dallo studio CELESTIAL (2) è stata giudicata nel complesso moderata. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione e rischio di bias.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC), rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili

e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti sia probabilmente a favore dell'intervento (Cabozantinib) in quanto i pazienti attribuiscono maggior valore agli effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderabili.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 38 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alla determina AIFA del 1° luglio 2020 pubblicata in Gazzetta Ufficiale.

I costi di Cabozantinib variano da 6.450 euro (prezzo ex factory, IVA esclusa) a 10.645 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa).

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 38 documenti dopo la rimozione dei duplicati (6-9). Quattro studi di costo-efficacia sono stati inclusi.

Dall'analisi dei quattro studi emerge che, sebbene Cabozantinib sia associato a una sopravvivenza libera da malattia prolungata rispetto al placebo per i pazienti con HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-

regionale in progressione o intolleranti a trattamento con Sorafenib, tale trattamento non risulta essere costo-efficace dal punto di vista del terzo pagatore in quanto supera tutte le “willigness to pay” (WTP) stabilite nei vari paesi.

Se il costo di Cabozantinib fosse scontato al 10-15% del prezzo base potrebbe diventare costo-efficace.

Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia.

Nonostante la presenza di studi di costo-efficacia, il panel ha tuttavia ritenuto che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti e in Cina.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto probabilmente nullo l’impatto dell’intervento (Cabozantinib) sull’equità in quanto il farmaco è disponibile su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto probabilmente accettabile l’intervento (Cabozantinib).

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto fattibile l’intervento (Cabozantinib) in quanto il farmaco è disponibile su tutto il territorio nazionale.

In base ai risultati ottenuti dallo studio CELESTIAL, nel 2019 l’EMA (Agenzia Europea del Farmaco) ha approvato l’impiego di Cabozantinib nei pazienti con HCC precedentemente trattati con Sorafenib. In Italia, tale trattamento è

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

rimborsabile nel caso di pazienti precedentemente trattati con Sorafenib e anche con un'eventuale ulteriore linea di terapia che presentano progressione tumore in corso di almeno una di esse.

Bibliografia

1. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol.* 2017;28(3):528-534.
2. Abou-Alfa G, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(1):54-63.
3. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Association of adverse events (AEs) with efficacy outcomes for Cabozantinib (C) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the phase III CELESTIAL trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15:suppl 4088-4088.
4. Finkelmeier F, Scheiner B, Leyh C, et al. Cabozantinib in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicenter real-life cohort. *Liver Cancer* 2021;10(4):360-369.
5. Tovoli F, Dadduzio V, De Lorenzo S, et al. Real-life clinical data of cabozantinib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2021 Jul;10(4):370-379.
6. Soto-Perez-de-Celis E, Aguiar PN, Cordon M, et al. Cost-effectiveness of Cabozantinib in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(6):669-675.
7. Shlomai A, Leshno M, Goldstein DA. Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a costeffectiveness analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819878304.
8. Liao W, Huang J, Hutton D, et al. Cost-effectiveness analysis of Cabozantinib as second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2408-2416.
9. Sieg M, Hartmann M, Settmacher U, et al. Comparative cost-effectiveness of Cabozantinib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma in Germany and the United States. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):120.

Quesito n.19 *Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, trattati in prima linea con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, è indicato il trattamento con Ramucirumab rispetto alla migliore terapia di supporto?*

P (partecipanti): pazienti in classe A di Child-Pugh trattati con una prima linea di trattamento con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml

I (intervento): Ramucirumab

C (comparatore): migliore terapia di supporto

O (esito): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

Per pazienti in classe A di Child-Pugh, trattati con una prima linea di trattamento con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, il panel suggerisce di utilizzare Ramucirumab in aggiunta a terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini*

Priorità del problema

Per i pazienti in progressione dopo una prima linea a base di Sorafenib è necessario proporre trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza.

La migliore terapia di supporto (BSC) rappresenta un supporto personalizzato atto a ottenere una sopravvivenza eguale a una terapia attiva coniugata con la migliore qualità di vita. L'obiettivo principale della BSC è la qualità di vita, sebbene una BSC ben eseguita possa prolungare la sopravvivenza.

L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon profilo di sicurezze in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari in questo ambito (1).

L'aumento dei livelli circolanti di α -fetoproteina (AFP) è stato associato a una maggiore espressione di VEGFR e a una maggiore angiogenesi nel HCC. Dopo la terapia con Sorafenib, circa la metà dei pazienti presenta concentrazioni

di α -fetoproteina di 400 ng/mL o superiori e in questa popolazione sono necessari trattamenti efficaci e ben tollerati. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano che inibisce l'attivazione del ligando di VEGFR2 e ha mostrato un'attività come trattamento di prima linea dell'HCC avanzato in uno studio di fase II (2).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a studi controllati randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). La strategia di ricerca ha identificato 175 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 22 studi. 19 dei quali sono stati esclusi.

Sono stati inclusi due studi: il (REACH) (3) e il (REACH-2) (4). È stata anche considerata una pubblicazione (6) in cui sono riportati i risultati relativi all'esito qualità della vita dei due trials. Si tratta di RCT multicentrici che hanno randomizzato in totale 857 pazienti a Ramucirumab oppure placebo. Lo studio di fase III REACH-2, ha arruolato pazienti in classe A di Child-Pugh, con HCC avanzato o intermedio (in quest'ultimo caso non candidabili a trattamento locoregionale), trattati con una prima linea con Sorafenib e con livelli sierici di AFP \geq 400 ng/mL. Tale studio trovava il suo razionale nel risultato del precedente studio REACH, in cui il farmaco non aveva raggiunto l'obiettivo primario della sopravvivenza nella globalità dei pazienti arruolati, ma un'analisi *post-hoc* aveva rivelato un beneficio significativo rispetto a placebo nei pazienti con AFP \geq 400 ng/mL (2). I pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 2:1, a ricevere Ramucirumab (8 mg/kg ev ogni 2 settimane) o placebo.

Sintesi delle prove

L'analisi che ha incluso i pazienti dello studio REACH-2 e quelli dello studio REACH con AFP \geq 400 ng/mL, per un totale di 542 partecipanti, ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 8,1 mesi con Ramucirumab e di 5 mesi con il placebo (HR 0.69, IC 95% 0.57 - 0.84). Il farmaco è risultato superiore al placebo anche in merito alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) (HR 0.57, IC 95% 0.47 - 0.69), e risposta completa o parziale (RR 6.08, IC 95% 1.42 - 26.05) (3-4).

Nella pooled analisi di REACH e REACH-2 (5-6) la valutazione della qualità di vita, il tempo mediano di comparsa del peggioramento del FACT Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI-8) e del Performance Status non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi.

Sulla base dei risultati ottenuti, nel 2019 il Ramucirumab è stato approvato dalla FDA ed EMA come trattamento dei pazienti con HCC precedentemente trattati con Sorafenib e con valori basali di AFP ≥ 400 ng/mL.

Eventi avversi

Si è osservato un aumento del rischio di eventi avversi di Grado 3-4 del 12% (RR 1.12, IC 95% 0.95-1.31), e un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi del 245% (RR 3.45, IC 95% 1.81-6.58). I più frequenti eventi avversi sono stati: ipertensione arteriosa (13% con Ramucirumab vs 5% con placebo), iponatriemia (6% vs 0%), aumento delle AST (3% vs 5%), proteinuria reversibile (2% vs 0%) e ascite (4% vs 0%).

Le riduzioni di dose di Ramucirumab vanno effettuate secondo il seguente schema:

- Dose piena: 8 mg/kg ev ogni 2 settimane
- Il livello di riduzione: 6 mg/kg ev ogni 2 settimane
- Il livello di riduzione: 4 mg/kg ev ogni 2 settimane

La Tabella 1 riassume, come utile guida per la pratica clinica, le riduzioni di dose e le interruzioni del trattamento in base alla tossicità adottate nello studio REACH-2.

TOSSICITA' CORRELATE AL FARMACO (ECETTO REAZIONI ALL'INFUSIONE ENDOVENOSA, PROTEINURIA, IPERTENSIONE ARTERISA E ANOMALIE NEI PARAMETRI DI LABORATORIO)		
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	della (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento
Grado 2		<ul style="list-style-type: none"> • A discrezione del medico il farmaco può essere interrotto fino a un massimo di 21 giorni • La riduzione di dose non è indicata
Grado 3		<ul style="list-style-type: none"> • Ritardare la somministrazione del farmaco fino a 21 giorni -Se l'evento si risolve (Grado <2) entro 21 giorni: riprendere la somministrazione del farmaco. Non è richiesta una riduzione di dose • -Se l'evento non si risolve (Grado >2) entro 21 giorni: interrompere il farmaco
Grado 4		<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente il trattamento
ANOMALIE NEI PARAMETRI DI LABORATORIO		
Grado (anomalie clinicamente rilevanti parametri laboratorio)	3-4 non nei di	<ul style="list-style-type: none"> • A discrezione del medico il farmaco può essere ritardato fino a 21 giorni. Se la scelta del medico è di interrompere il farmaco devono essere seguite le seguenti istruzioni: -Se l'evento si risolve (Grado <2) entro 21 giorni: riprendere la somministrazione del farmaco. Non è richiesta una riduzione di dose -Se l'evento non si risolve (Grado >2) entro 21 giorni: interrompere il farmaco
Grado (Anomalie clinicamente rilevanti esami di laboratorio)	3-4 degli di	<ul style="list-style-type: none"> • Ritardare la somministrazione del farmaco fino a 21 giorni -Se l'evento avverso si risolve entro 21 giorni: <ul style="list-style-type: none"> -Primo evento: riprendere il trattamento. Non è indicata una riduzione di dose -Secondo evento: riprendere il trattamento a un livello di dose

	inferiore. -Se l'avvento avverso non si risolve entro 21 giorni: interrompere il trattamento definitivamente		
REAZIONI CORRELATE ALLA INFUSIONE			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	Modifica del trattamento		
Grado 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della durata dell'infusione al 50% • Eseguire premedicazione a ogni ciclo 		
Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente il trattamento 		
PROTEINURIA			
Grado della tossicità (NCI-CTCAE v4.0)	1° evento	2° evento	3° evento
Proteinuria = 2+ (Urostick)	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare il trattamento alla stessa dose • Eseguire entro 72 ore dalla successiva somministrazione la proteinuria nelle 24 ore: -Se proteine nell'urine inferiori a 2 gr/24 h somministrare il farmaco allo stesso dosaggio -Se proteine nell'urine superiori a 2 gr/24 h modificare il dosaggio come segue: -Primo o secondo evento: ritardare somministrazione fino a un livello di proteine nell'urine < 2 gr/ 24 h. Se le proteine nell'urine rimangono superiori a 2 gr/24 h dopo 21 giorni interrompere il trattamento. -Terzo evento: interrompere il trattamento definitivamente -Se proteine nell'urine superiori a 3 gr/24 h o presenza di sindrome nefrosica: interrompere il trattamento definitivamente 		
Proteinuria >2+ (Urostick)	<ul style="list-style-type: none"> • Ritarda il trattamento fino a 21 giorni • Eseguire entro 72 ore dalla successiva somministrazione la proteinuria nelle 24 ore: -Se proteine nell'urine inferiori a 2 gr/ 24 h somministrare il farmaco allo stesso dosaggio -Se proteine nell'urine superiori a 2 gr/ 24 h modificare il dosaggio come segue: -Primo o secondo evento: ritardare somministrazione fino a un livello di proteine nell'urine < 2 gr/ 24 h. Se le proteine nell'urine rimangono superiori a 2 gr/ 24 h dopo 21 giorni interrompere il trattamento. -Terzo evento: interrompere il trattamento -Se proteine nell'urine superiori a 3 gr/24 h o presenza di sindrome nefrosica: interrompere il trattamento definitivamente 		
IPERTENSIONE ARTERIOSA			
	Modifica del trattamento		
Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> • Ritardare la somministrazione del farmaco e massimizzare la terapia antipertensiva: -Se la tossicità si risolve (Grado <2) riprendere il farmaco alla stessa dose -Se la tossicità non si risolve (Grado<2) entro 21 giorni il farmaco deve essere interrotto 		

Grado 4 (Crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere il trattamento definitivamente
--	---

Certezza globale delle prove

La certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è bassa se si considera la certezza più bassa fra tutti gli esiti considerati. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione delle stime e rischio di bias.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/ PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio effetti desiderali/indesiderabili sia probabilmente a favore di Ramucirumab.

Costi

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata al 15 febbraio 2022 sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase. Sono stati individuati 45 record, ma nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alla determina AIFA per la prescrizione del farmaco per carcinoma gastrici.

I costi del trattamento in Italia per l'HCC non sono noti in quanto il farmaco non è rimborsabile dal SSN.

I costi riferiti al Ramucirumab variano da 600,00 Euro a 4.951,20 Euro a seconda della confezione e all'acquirente.

Rapporto costo-efficacia

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata al 15 febbraio 2022 sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase. Sono stati individuati 45 record. È stato incluso uno studio di costo-efficacia (7).

Questo studio statunitense confronta il rapporto costo-efficacia tra Ramucirumab e il placebo per pazienti con HCC in progressione dopo trattamento di prima linea con Sorafenib e con concentrazioni di α -fetoproteina (AFP) di almeno 400 ng/ml.

Lo studio si avvale di un modello di Markov e l'esito è riportato come anni di vita aggiustati per la qualità di vita (QALY).

Il modello ha considerato come esiti di beneficio: sopravvivenza libera da progressione (PFS), progressione (PD) e la morte. I costi sono stati estratti dallo studio REACH-2 e l'utilità è stata ricavata dalla letteratura pubblicata.

Sono stati calcolati i rapporti incrementali costo-efficacia (ICER) e sono state sviluppate analisi di sensibilità probabilistica per esaminare la robustezza dei risultati.

Alla terapia con Ramucirumab è stato associato un costo di \$ 55.508 e ha generato 0,54 QALY, mentre alla terapia con placebo è stato associato un costo di \$ 761 e ha generato 0,47 QALY, con un conseguente aumento di \$ 54.747 e 0,07 QALY, rispettivamente. L'ICER era di \$ 782.104 per QALY, valore che supera quello soglia di disponibilità a pagare (WTP) di \$ 100.000 per QALY.

Sebbene Ramucirumab sia associato a una sopravvivenza prolungata rispetto al placebo per i pazienti con HCC avanzato in progressione dopo trattamento con Sorafenib e con un AFP di almeno 400 ng/ml, esso non risulta essere un trattamento costo-efficace dall'analisi condotta negli USA.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia. Il panel ritiene che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti con costi espressi in dollari. Inoltre, i costi del trattamento in Italia per l'epatocarcinoma non sono noti in quanto il farmaco non è rimborsabile dal SSN e si fa riferimento ai costi riferiti al carcinoma gastrico.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/ PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che l'equità risulti ridotta in quanto il farmaco non è rimborsabile in Italia dal SSN.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/ PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che il trattamento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/ PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto il trattamento non fattibile in quanto il farmaco non è rimborsato in Italia dal SSN.

Bibliografia

1. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol.* 2017;28(3):528-534.
2. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II and biomarker study of Ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6614–23.
3. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with Sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-70.
4. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296.
5. Kudo M, Finn RS, Morimoto M, et al. Ramucirumab for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: pooled results from two Phase 3 studies (REACH and REACH-2). *Liver Cancer.* 2021;10(5):451-460.
6. Zhu AX, Nipp RD, Finn RS, et al. Ramucirumab in the second-line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: patient-reported outcomes across two randomised clinical trials. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000797.
7. Zheng H. Cost-effectiveness analysis of Ramucirumab treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on Sorafenib with a-fetoprotein concentrations of at least 400 ng/ml. *Journal Of Medical Economics* 2020;23(4):347–352.

Quesito n. 20 Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, è indicata la combinazione Atezolizumab + Bevacizumab impiegata come terapia sistemica di prima linea rispetto al Sorafenib?

P (partecipanti): pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale

I (intervento): Atezolizumab + Bevacizumab

C (comparatore): Sorafenib

O (esiti): sopravvivenza, sopravvivenza libera da progressione, risposta al trattamento, qualità della vita, sicurezza

Raccomandazione

In pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionali, il panel suggerisce di utilizzare Atezolizumab + Bevacizumab rispetto a Sorafenib

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: *Daniele, Rimassa, Casadei-Gardini, Dadduzio, Cabibbo, Piscaglia.*

Priorità del problema

Per molti anni la terapia sistemica di prima linea dei pazienti con HCC avanzato e funzione epatica in classe A di Child-Pugh si è basata sugli inibitori di tirosino-chinasi (TKI) (Sorafenib e successivamente Lenvatinib). Tuttavia, il bilancio tra efficacia ed effetti collaterali è ritenuto da molti insoddisfacente e per tale motivo un certo numero di pazienti con HCC avanzato e buona funzione epatica non ha ricevuto una terapia sistemica. La necessità di una terapia sistemica più efficace dei TKI e con un migliore profilo di tollerabilità è particolarmente sentita.

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che ha come bersaglio PD-L1 e inibisce l'interazione tra PD-L1 e i suoi recettori, PD-1 e B7-1.

L'effetto di questo farmaco è stato studiato quando combinato a un farmaco anti-angiogenici come il Bevacizumab, anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato ricombinante che si lega e inibisce l'attività biologica del fattore di crescita vascolare dell'endotelio (VEGF). Questa combinazione aumenta l'efficacia di Bevacizumab sull'inibizione di VEGF (1-2).

In uno studio di fase Ib, il trattamento con Atezolizumab + Bevacizumab ha determinato una PFS più lunga rispetto alla monoterapia con Atezolizumab in pazienti con HCC naïve al trattamento e non resecabili (3).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 385 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 14 a come potenzialmente eleggibili, 12 dei quali sono stati esclusi.

Lo studio incluso è un RCT multicentrico di fase III, denominato IMbrave 150 (4-5). Lo studio ha arruolato pazienti con una buona funzione epatica (classe di A di Child-Pugh), ma non candidabili ad alcun trattamento chirurgico o loco-regionale (alla diagnosi oppure dopo fallimento di precedenti trattamenti). Sono stati randomizzati 501 pazienti, con rapporto 2:1, a ricevere 1200 mg di Atezolizumab più 15 mg/kg di Bevacizumab e.v. ogni 3 settimane o Sorafenib (400 mg due volte al giorno), fino a progressione di malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile. Stante l'aumentato rischio emorragico riconducibile all'effetto anti-angiogenico del Bevacizumab, sono stati esclusi dallo studio i pazienti con varici esofagee o gastriche a elevato rischio di sanguinamento non trattate. Per tale motivo una gastroscopia era considerata mandatoria per l'inserimento in studio. I fattori di stratificazione sono stati: provenienza geografica (Asia escluso Giappone vs resto del mondo), invasione macrovascolare, malattia extraepatica, livello di AFP (valore discriminante 400 ng/ml) ed ECOG PS (0 vs 1) L'età media dei partecipanti era di 65 anni, l'82.5% erano maschi; il 100% era in classe A di Child Pugh e l'81.5% era stadio BCLC C. Il 37.5% presentava invasione portale macroscopica e il 6% malattia extraepatica. Il follow up mediano è stato di 8.6 mesi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

I due obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), confermata con revisione indipendente del quadro radiologico. Lo studio è stato interrotto al momento dell'analisi primaria, con un follow-up mediano di 8.6 mesi, in quanto l'analisi ha dimostrato una OS in favore del braccio Atezolizumab + Bevacizumab, (HR = 0.58, IC 95% 0.42 – 0.79). La PFS mediana è stata di 6.8 mesi (IC 95% 5.7 – 8.3) con Atezolizumab + Bevacizumab rispetto a 4.3 mesi (IC 95% 4.0 -5.6) con Sorafenib (HR = 0.59; IC 95% 0.47 – 0.76). Il tasso di risposte radiologiche obiettive, secondo i criteri RECIST 1.1 con revisione indipendente del

quadro radiologico, è stato del 27.3% (IC 95% 22.5 – 32.5) con Atezolizumab + Bevacizumab rispetto al 11.9% (IC 95% 7.4 – 18.0) con Sorafenib (RR 2.30, IC 95% 1.45 - 3.64). Il 6% dei pazienti trattati con combinazione ha avuto una risposta completa rispetto a nessuno del gruppo trattato con Sorafenib. Anche il controllo di malattia è risultato superiore con la combinazione rispetto a Sorafenib (73,6 % vs 55,3%) (RR malattia stabile: 1.07, IC 95% 0.87 - 1.33).

Sono stati successivamente pubblicati i risultati del trial con un più lungo follow-up (mediana 15,6 mesi; range 0-28,6) (6). La OS mediana è stata di 19.2 mesi (IC 95% 17.0- 23.7) con la combinazione rispetto a 13.4 mesi (IC 95% 11.4- 16.9) con Sorafenib (HR 0.66, IC 95% 0.52 – 0.85). La PFS mediana è stata di 6.9 (IC 95% 5.7 – 8.6) e 4.3 (IC 95% 4.0 -5.6) mesi, rispettivamente (HR 0.65, IC 95% 0.53 – 0.81). Il tasso di risposte radiologiche obiettive e il controllo di malattia si sono confermati superiori con Atezolizumab + Bevacizumab rispetto a Sorafenib.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi

Gli eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati nel 56,5% dei pazienti trattati con la combinazione e nel 55,1% di quelli trattati con Sorafenib (RR 1.03, IC 95% 0.86 - 1.22). I più frequenti eventi avversi osservati nel braccio Atezolizumab + Bevacizumab sono stati: ipertensione (29,8%; 15,2% di grado 3-4), astenia (20,84%; 2,4% di grado 3-4) e proteinuria (20,1%; 3,0% di grado 3-4). Nel 7% dei casi trattati con la combinazione si sono osservati sanguinamenti dal tratto gastroenterico superiore. Il profilo di tollerabilità è stato confermato anche con un più lungo follow-up (6).

Il tempo mediano trascorso prima del peggioramento della qualità di vita misurato con EORTC QLQ-C30 è risultato significativamente più lungo nel braccio Atezolizumab + Bevacizumab (11,3 vs 3,6 mesi - rischio di peggioramento: HR 0.63, IC 95% 0.46 - 0.85).

Sulla base dei risultati dello studio IMbrave150, la combinazione Atezolizumab + Bevacizumab è stata approvata nel maggio del 2020 dalla FDA americana e quindi nel novembre 2020 dall'EMA come trattamento di prima linea per i pazienti con HCC non reseccabile e non candidabile a trattamenti locoregionali. La combinazione è registrata e rimborsata in Italia con la medesima indicazione.

Certezza globale delle prove

La certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è alta se si considerano gli esiti di importanza critica OE e PFS. La certezza è bassa per gli eventi avversi. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione della stima per alcuni esiti e per rischio di detection bias per gli eventi avversi.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati ma nessun articolo è stato considerato pertinente.

È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito dall'Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC) rivolto a 151 pazienti con HCC, volto a individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, il 77% dei pazienti ha giudicato molto importante (punteggio =9) la sopravvivenza globale (77.17%), il 68.4% la sopravvivenza libera da progressione, l'81.5% la sopravvivenza libera da recidiva e il 77.2% una qualità di vita accettabile.

Riguardo agli effetti indesiderabili, il 60.9% dei pazienti ha giudicato molto importante l'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita e il 54.35% il deterioramento permanente della funzione epatica dovuta al trattamento.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che esista un vantaggio in favore della combinazione Atezolizumab + Bevacizumab.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 85 documenti dopo la rimozione dei duplicati, ma nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alle determinate pubblicate in Gazzetta Ufficiale in merito al rimborso dei farmaci Atezolizumab, Bevacizumab e Sorafenib.

I costi variano da 257,48 euro (Confezione da 25 mg/ml - flaconcino (vetro) 4 ml; prezzo ex factory, IVA esclusa) di AYBINTIO a 8.417,04 euro (prezzo al pubblico, IVA inclusa) di Atezolizumab.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 Marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 85 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Tre studi di costo-efficacia sono stati inclusi.

Lo studio (7), condotto in USA ha ottenuto i dati relativi alle Utilities dalle stime di QoL dello studio REFLECT per il braccio di Sorafenib e ha assunto che dati per il braccio di combinazione fossero gli stessi del Sorafenib. I dati relativi alla efficacia (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150. I dati sui costi sono stati ottenuti dal Centers for Medicare & Medicaid Services e il Red Book e sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, i costi di somministrazione, le visite di follow up, la gestione degli eventi avversi e le cure del fine vita. Sconto annuale 3%. La WTP è stata stabilita a 100,000 e 150,000 dollari americani.

Lo studio (8), condotto in Cina e USA ha ricavato i dati relativi alle Utilities dalle stime di QoL dello studio REFLECT per il braccio Sorafenib Ed assume gli stessi dati anche per il braccio di combinazione. I dati relativi alla efficacia (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150; i dati sui costi sono stati ottenuti dai prezzi nazionali cinesi e dal Red Book e sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, la gestione degli eventi avversi (Grado 3/4). Sconto annuale 3%. Orizzonte temporale 10 anni. La WTP è stata stabilita in 28,527\$ per la Cina e 150,000\$ per gli USA.

Lo studio (9), condotto in USA ha derivato i dati relativi alle utilities dalle stime di QoL dello studio REFLECT per il braccio di Sorafenib mentre per il braccio di combinazione sono stati estrapolati dai dati sul carcinoma renale. I dati relativi alla efficacia (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150; i dati sui costi sono stati ottenuti dai prezzi nazionali, dal Medicare Physician Fee schedule e dalla letteratura. Sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, i costi di somministrazione e le gestione degli eventi avversi (g 3/4). Sconto annuale 3%. Orizzonte temporale 5 anni. La WTP è stata stabilita a 100,000 e 150,000 dollari americani.

Dall'analisi dei tre studi emerge che, sebbene il trattamento con Atezolizumab + Bevacizumab comporti un beneficio clinico in termini di OS e PFS per i pazienti con HCC non resecabile o avanzato, la combinazione non è ritenuta un trattamento costo-efficace in tutti gli scenari presi in considerazione.

Solo una riduzione di prezzo $\geq 47\%$ potrebbe portare a una costo-efficacia della combinazione.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che non vi sia impatto sull'equità in quanto vi è uguale disponibilità dei due trattamenti negli ospedali del territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Il panel ha ritenuto che non vi siano differenze fra i due regimi tali da influire sulla accettabilità, tranne la forte differenza di costo che potrebbe influire negativamente sulla decisione di acquistare Atezolizumab + Bevacizumab in carenza di risorse.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessun articolo è stato considerato pertinente.

Nonostante la modalità di somministrazione di Atezolizumab + Bevacizumab sia più complessa, il panel ha ritenuto che ciò non influisca sulla fattibilità di tale terapia.

Bibliografia

1. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2018;52:117–124.
2. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with Bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016;7:12624.
3. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):808-820.
4. Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905.
5. Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):991-1001.
6. Cheng A, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-873.
7. Zhang X, Wang J, Shi J, et al. Cost-effectiveness of Atezolizumab plus Bevacizumab vs Sorafenib for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214846.
8. Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. Atezolizumab and Bevacizumab combination compared with Sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United states. *Liver Int*. 2021;41(5):1097-1104.
9. Chiang CL, Chan SK, Lee SF, et al. First-line Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):931.

APPENDICE A
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q1

QUESITO 1

Nei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) è indicata la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rispetto a quella effettuata da un singolo esperto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC
INTERVENTO:	Team multidisciplinare
CONFRONTO:	singolo esperto
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità
SETTING:	ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun Conflitto ASSENTI: Romanini, Scorsetti

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La gestione del paziente con HCC coinvolge molteplici figure professionali specialistiche, quali l'epatologo, il radiologo, il patologo, il chirurgo, il chirurgo trapiantatore, l'oncologo, il radioterapista, nonché infermieri ed esperti di cure palliative (1). L'epatologo rappresenta la figura di riferimento e collegamento fra esse, in tutte le fasi della storia clinica del paziente (2), mentre gli altri componenti del gruppo gestionale assumono, di volta in volta, ruoli operativi fondamentali, a seconda dello stadio del tumore e della scelta terapeutica condivisa.</p> <p>In effetti, per questo tumore sussistono due peculiari elementi di complessità gestionale che suggeriscono questa strategia (3-4): 1) nella quasi totalità dei casi l'HCC si associa alla presenza di una epatopatia cronica, più frequentemente una cirrosi epatica (oltre 90% dei casi), patologia che di per sé influenza la decisione terapeutica e la sopravvivenza del paziente, e la cui gestione richiede conoscenze specialistiche; 2) sono oggi disponibili numerose modalità di terapia, fra le quali, unico caso fra tutti i tumori solidi, vi è anche il trapianto di fegato.</p> <p>L'obiettivo di un approccio multidisciplinare è quindi quello di migliorare i risultati clinici nel singolo</p>	

paziente attraverso una valutazione che tenga conto delle migliori opportunità terapeutiche. Per quanto i gruppi multidisciplinari siano sempre più diffusi, particolarmente nei centri di riferimento, le evidenze disponibili che dimostrino che l'approccio multidisciplinare migliora la prognosi dei pazienti con HCC restano relativamente deboli, derivando da studi retrospettivi e di comparazione con gruppi di controllo storici (5).

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library fino al 30/05/2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 623 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 28 studi come potenzialmente eleggibili di cui 14 suggeriti dal Panel. 21 sono stati esclusi. Sono stati quindi inclusi 7 studi con gruppo di controllo e analisi aggiustata per fattori di confondimento. Sono tutti e sette studi retrospettivi, 3 con controlli storici e 4 con controlli concorrenti (6-12).</p> <p>In totale, i partecipanti sono 12063, tutti con diagnosi di HCC e trattati presso il centro di conduzione dello studio.</p> <p>Uno studio include solo pazienti trattati con sorafenib. Per tutti i lavori il gruppo di controllo è costituito da pazienti non seguiti da un Team multidisciplinare.</p> <p>Di seguito la Composizione del team multidisciplinare (MDT): chirurgo oncologo, epatologo, radiologo interventista, oncologo medico, (specialista in terapia palliativa, patologo, internista).</p> <p>Infine, i fattori di confondimento considerati nelle analisi aggiustate sono: età sesso, etnia, stadio (BCLC, invasione vascolare, metastasi, n noduli, dimensione tumore) Child Pugh, comorbidità, trattamento ricevuto, alfa-fetoproteina basale, MELD score.</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="577 1107 1462 1407"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with singolo esperto</th> <th>Risk with Team multidisciplinare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mortality</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>HR 0.55</td> <td>(5)</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with singolo esperto	Risk with Team multidisciplinare	mortality	Study population		HR 0.55	(5)	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments								
	Risk with singolo esperto	Risk with Team multidisciplinare																
mortality	Study population		HR 0.55	(5)	⊕⊕⊕○													

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<table border="1" data-bbox="577 181 1462 284"> <tr> <td data-bbox="577 181 685 284"></td> <td data-bbox="685 181 792 284"></td> <td data-bbox="792 181 976 284"></td> <td data-bbox="976 181 1075 284">(0.38 to 0.80)</td> <td data-bbox="1075 181 1227 284">observational studies)</td> <td data-bbox="1227 181 1350 284">Moderate</td> <td data-bbox="1350 181 1462 284"></td> </tr> </table> <p data-bbox="577 316 1462 368">E' stata considerata solo la mortalità perché i dati sui tipi di trattamenti ricevuti non sono stati aggiustati</p> <p data-bbox="577 395 842 416">Durata follow up: da 1 a 5 anni</p> <p data-bbox="577 443 1462 549">Uno studio effettua analisi aggiustata ma non riporta il dato. Gli autori riferiscono che «la gestione da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rimane un predittore indipendente di sopravvivenza nell'analisi multivariata anche dopo stratificazione dei pazienti per stadio del tumore alla presentazione»</p>				(0.38 to 0.80)	observational studies)	Moderate		
			(0.38 to 0.80)	observational studies)	Moderate				
<h3>Effetti indesiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p data-bbox="577 831 1462 995">È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library fino al 30/05/2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 623 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 28 studi come potenzialmente eleggibili di cui 14 suggeriti dal Panel. 21 sono stati esclusi. Sono stati quindi inclusi 7 studi con gruppo di controllo e analisi aggiustata per fattori di confondimento. Sono tutti e sette studi retrospettivi, 3 con controlli storici e 4 con controlli concorrenti (6-12).</p> <p data-bbox="577 1023 1294 1043">Nessuno studio ha riportato effetti indesiderabili, né sono stati indicati dal panel.</p>								
<h3>Qualità delle prove</h3> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata moderata</p> <p>I risultati derivano da studi osservazionali per i quali non è stato effettuato ulteriore downgrading in quanto tutti gli studi aggiustano per i principali fattori di confondimento. E' stato, invece, effettuato un upgrade per dimensione dell'effetto.</p>	
--	---	--

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 5 studi come potenzialmente eleggibili; tutti sono stati esclusi perché non contenevano informazioni riguardanti valori e preferenze dei pazienti</p> <p>Per tale motivo si riportano i dati provenienti dalla survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC. Importanza di esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante)</p> <p>Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%).</p>	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso	Il panel ritiene che i costi siano moderati vista la necessità, da parte degli esperti, di dedicare ore di lavoro aggiuntive alle riunioni periodiche del team multidisciplinare
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuno studio è stato incluso	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1 giugno 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 5 studi come potenzialmente eleggibili; di questi 3 sono stati esclusi perché non avevano l'obiettivo di interesse e due perché erano revisioni della letteratura.</p> <p>In conclusione, nessuno studio contiene informazioni riguardanti l'equità.</p>	<p>Il panel ritiene che l'equità sia probabilmente aumentata in quanto tutti i pazienti sono valutati con la stessa procedura. Inoltre, la valutazione da parte di un team multidisciplinare consente di ridurre la soggettività e la variabilità delle decisioni diagnostiche e terapeutiche e di offrire a tutti i pazienti tutte le possibili opzioni terapeutiche</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 5 studi come potenzialmente eleggibili; di questi 3 sono stati esclusi perché non avevano l'obiettivo di interesse e due perché erano revisioni della letteratura.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi in termini di accuratezza della valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico.</p> <p>Il panel ritiene che anche per gli operatori l'intervento sia probabilmente accettabile per la possibilità di condividere la</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	In conclusione, nessuno studio contiene informazioni riguardanti l'accettabilità.	responsabilità delle scelte terapeutiche soprattutto per i casi complessi
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase Cochrane library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 460 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 5 studi come potenzialmente eleggibili; di questi 3 sono stati esclusi perché non avevano l'obiettivo di interesse e due perché erano revisioni della letteratura. In conclusione, nessuno studio contiene informazioni riguardanti la fattibilità.	Il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente fattibile grazie allo sviluppo delle tecnologie che consentono di condurre incontri da remoto con facilità, sviluppo che si è realizzato durante il periodo della pandemia da COVID-19

REFERENZE

1. Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, Craxi A. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar;6(3):159-69.
2. Cabibbo G, Aghemo A, Lai Q, et al. Optimizing systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: the key role of liver function. *Dig Liver Dis.* 2022 Apr;54(4):452-460.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
4. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):65-71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.033.
5. Byrd K, Alqahtani S, Yopp AC, et al. Role of multidisciplinary care in the management of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2021 Jan;41(1):1-8.
6. Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma improves access to therapy and patient survival. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(9):845-849.
7. Casadei Gardini A, Scarpi E, Foschi FG, et al. Impact of physician experience and multidisciplinary team on clinical outcome in patients receiving sorafenib. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):e76-e78. Doi: 10.1016/j.clinre.2018.11.005.
8. Duinink G, Lopez-Aguilar AG, Lee RM, et al. Optimizing cancer care for hepatocellular carcinoma at a safety-net hospital: The value of a multidisciplinary disease management team. *J Surg Oncol.* 2019;120(8):1365-1370. PMID: 31642056.
9. Gaba RC, Kallwitz ER, Parvinian A, et al. Imaging surveillance and multidisciplinary review improves curative therapy access and survival in HCC patients. *Ann Hepatol.* 2013;12(5):766-73. PMID: 24018494.
10. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1954-1964.
11. Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210730.
12. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1287-95.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con epatocarcinoma il panel raccomanda la valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico da parte di un team multidisciplinare rispetto alla valutazione di un singolo esperto

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Il panel sottolinea che sia necessario che le strutture allochino le risorse di personale e ri-organizzino la distribuzione dei carichi di lavoro del personale in modo da poter permettere la partecipazione regolare dei professionisti alle riunioni del team.

Il panel ritiene inoltre che sia necessario che le strutture si dotino delle risorse tecnologiche necessarie per poter condurre le riunioni del team anche in modalità da remoto.

Le figure professionali che dovrebbero essere regolarmente presenti all'interno del team multidisciplinare sono: epatologo, chirurgo del fegato, chirurgo trapiantatore, radiologo interventista, radiologo diagnosta, oncologo, radioterapista. Altre figure professionali che possono utilmente fare parte del team sono: patologo, medico nucleare, palliativista e psicologo”.

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 maggio 2022)

((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract]))) AND (((('Interdisciplinary Communication'[Mesh]) OR 'Patient Care Team'[Mesh]) OR (Multidisciplinary [Title/Abstract] OR 'multidisciplinary clinic'[Title/Abstract] OR 'Multidisciplinary Care' OR[Title/Abstract]))) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR 'Meta-Analysis'[Publication Type] OR 'meta-analysis[Title] OR systematic review'[Title] OR 'meta analy*[Title] OR 'metaanaly*[Title] OR 'Meta-Analysis'[Title])) OR ('systematic literature review'[Title])) OR ('systematic review'[Title/Abstract])) OR (((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type] OR 'Randomized Controlled Trials as Topic'[Mesh]) OR ('Clinical Trial' [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))

Embase (Embase.com) (1974 a 30 maggio 2022)

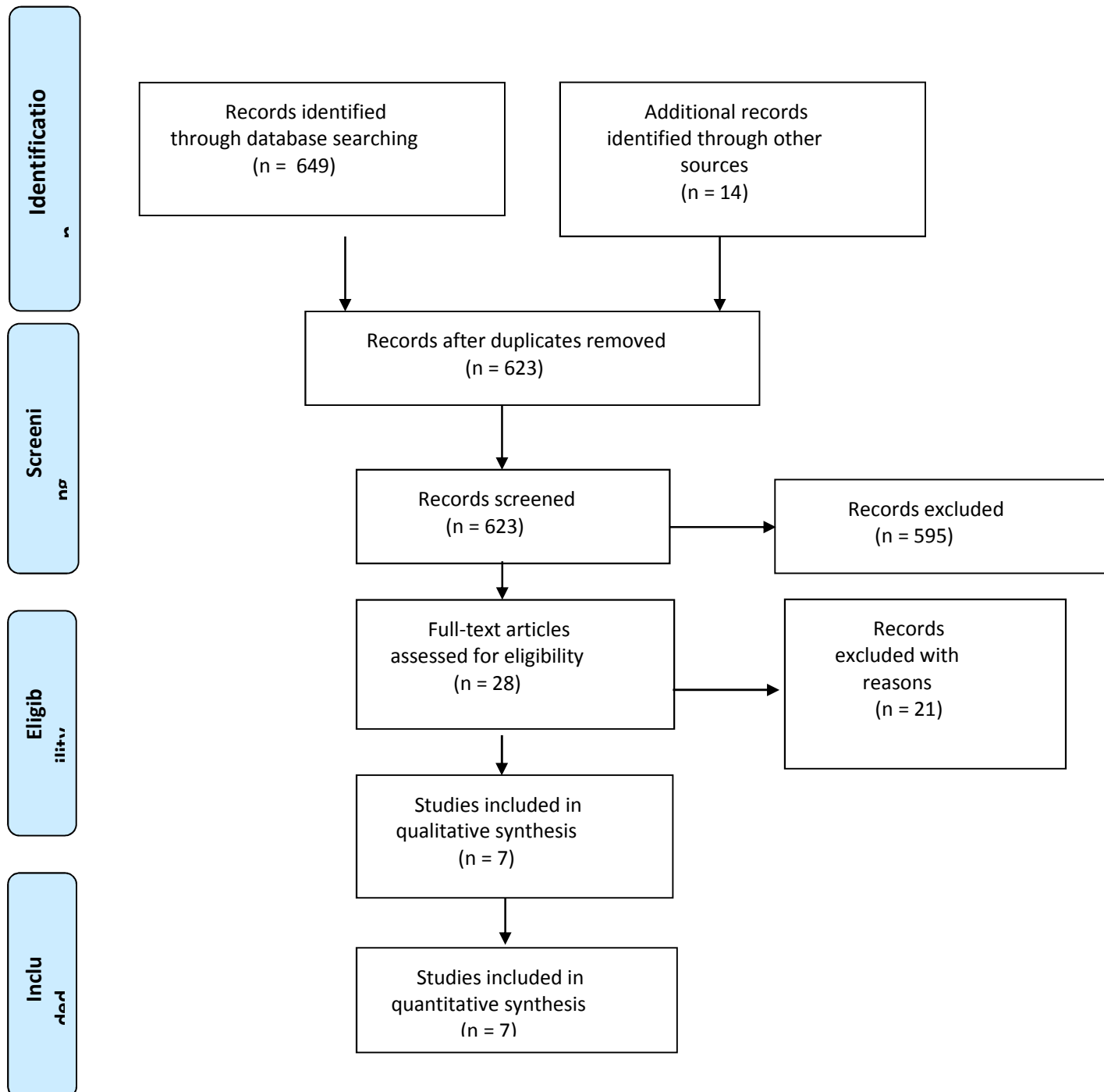
#1 'liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj
#2 'hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'multidisciplinary team'/exp/mj OR 'patient care'/exp/mj OR 'interdisciplinary communication'/exp/mj
#5 multidisciplinary OR 'multidisciplinary clinic' OR 'multidisciplinary care':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 5) in the Cochrane Library (searched a 30 maggio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication] explode all trees
#6 MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication] explode all trees
#7 MeSH descriptor: [Patient Care] explode all trees
#8 {OR #5-#7}
#9 #4 AND #8



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: La gestione dei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti rispetto a quella effettuata da un singolo esperto produce un miglioramento della sopravvivenza del paziente?



Elenco studi esclusi:

1.	Alahmadi, A., Lee, R., Siegel, C., & Gholam, P. (2016). Utility of multidisciplinary tumor board (MTB) in the management of hepatocellular cancer (HCC). <i>Annals of Oncology</i> , 27(Supplement 6), vi238.
2.	Amorim, J., França, M., Perez-Girbes, A., Torregrosa, A., & Martí-Bonmatí, L. (2020). Critical review of HCC imaging in the multidisciplinary setting: treatment allocation and evaluation of response. <i>Abdominal Radiology</i> , 45(10), 3119–3128.
3.	Asahi, Y., Kamiyama, T., Kakisaka, T., Orimo, T., Shimada, S., Nagatsu, A., Aiyama, T., Sakamoto, Y., Kamachi, H., & Taketomi, A. (2021). Outcomes of reduction hepatectomy combined with postoperative multidisciplinary therapy for advanced hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastrointestinal Surgery</i> , 13(10), 1245–1256.
4.	Barbare JC , Franco D , Andre T. (2022). Should cases of hepatocellular carcinoma be discussed by non-specialized multidisciplinary team meetings?. <i>Bulletin du cancer</i> 101(6):558-563.
5.	Bolondi, L., Cillo, U., Colombo, M., Craxì, A., Farinati, F., Giannini, E. G., Golfieri, R., Levrero, M., Daniele Pinna, A., Piscaglia, F., Raimondo, G., Trevisani, F., Bruno, R., Caraceni, P., Ciancio, A., Coco, B., Fraquelli, M., Rendina, M., Squadrito, G., & Toniutto, P. (2013). Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. <i>Digestive and Liver Disease</i> , 45(9), 712–723.
6.	Bruera, G., Cannita, K., Giordano, A. V., Manetta, R., Vicentini, R., Carducci, S., Saltarelli, P., Iapadre, N., Coletti, G., Ficorella, C., & Ricevuto, E. (2014). Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma in clinical practice. <i>BioMed Research International</i> , 2014.
7.	Byrd, K., Alqahtani, S., Yopp, A. C., & Singal, A. G. (2021). Role of Multidisciplinary Care in the Management of Hepatocellular Carcinoma. <i>Seminars in Liver Disease</i> , 41(1), 1–8.
8.	Caraceni, P., Ciancio, A., Coco, B., Fraquelli, M., Rendina, M., Squadrito, G., & Toniutto, P. (2013). Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. <i>Digestive and Liver Disease</i> , 45(9), 712–723.
9.	Carbonneau, M., Davyduke, T., Congly, S. E., Ma, M. M., Newnham, K., Heyer, V. Den, Tandon, P., & Abralades, J. G. (2021). Impact of specialized multidisciplinary care on cirrhosis outcomes and acute care utilization. <i>Canadian Liver Journal</i> , 4(1), 38–50.
10.	Celsa C , Cabibbo G , Pagano D , et al. (2020). Sicily Network for Liver Cancer: A Multidisciplinary Network Model for the Management of Primary Liver Tumors. <i>Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Online</i> 30(10):1048-1053.
11.	Chang, T. A., Sawhney, R., Monto, A., Ben Davoren, J., Kirkland, J. A., Stewart, L., & Corvera, C. U. (2008). Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. <i>Hpb</i> , 10(6), 405–411.
12.	Charriere, B., Muscari, F., Maulat, C., Bournet, B., Bonnet, D., Bureau, C., Otal, P., Peron, J. M., & Suc, B. (2017). Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings. <i>Journal of Surgical Oncology</i> , 115(3), 330–336.
13.	Chung, R., Rosenkrantz, A. B., & Shanbhogue, K. P. (2020). Expert radiologist review at a hepatobiliary multidisciplinary tumor board: impact on patient management. <i>Abdominal Radiology</i> , 45(11), 3800–3808.
14.	Chung, R., Rosenkrantz, A. B., & Shanbhogue, K. P. (2020). Expert radiologist review at a hepatobiliary multidisciplinary tumor board: impact on patient management. <i>Abdominal Radiology</i> , 45(11), 3800–3808. https://doi.org/10.1007/s00261-020-02587-3
15.	Dyson, J., Jaques, B., Chattopadyhay, D., Lochan, R., Graham, J., Das, D., Aslam, T., Patanwala, I., Gaggar, S., Cole, M., Sumpter, K., Stewart, S., Rose, J., Hudson, M., Manas, D., & Reeves, H. L. (2014). Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. <i>Journal of Hepatology</i> , 60(1), 110–117.
16.	Gashin, L., Tapper, E., Babalola, A., Lai, K. C., Miksad, R., Malik, R., & Cohen, E. (2014). Determinants and outcomes of adherence to recommendations from a multidisciplinary tumour conference for hepatocellular carcinoma. <i>Hpb</i> , 16(11), 1009–1015.
17.	Meguid, C., Schulick, R. D., Schefter, T. E., Lieu, C. H., Boniface, M., Williams, N., Vogel, J. D., Gajdos, C., McCarter, M., & Edil, B. H. (2016). The Multidisciplinary Approach to GI Cancer Results in Change of Diagnosis and Management of Patients. <i>Multidisciplinary Care Impacts Diagnosis and Management of Patients. Annals of Surgical Oncology</i> , 23(12), 3986–3990.
18.	Rabiee, A., Taddei, T., Aytaman, A., Rogal, S. S., Kaplan, D. E., & Morgan, T. R. (2021). Development and implementation of multidisciplinary liver tumor boards in the veterans affairs health care system: A 10-year experience. <i>Cancers</i> , 13(19).
19.	Serper, M., Taddei, T. H., Mehta, R., Addeo, K. D., & Dai, F. (2018). U . S . Department of

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Veterans Affairs. 152(8), 1954–1964.
20.	Walcott-Sapp, S., Naugler, S., Lim, J. Y., Wagner, J., Orloff, S. L., Farsad, K., Kolbeck, K. J., Kaufman, J., Maynard, E., Kristian Enestvedt, C., Mayo, S. C., & Billingsley, K. G. (2018). Tailored treatment of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: Experience from a multidisciplinary hepatobiliary tumor program within a NCI comprehensive cancer center. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 9(6), 1074–1083.
21.	Zhang, Y. M., Zhou, Z. T., & Liu, G. M. (2019). Association between Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma and Patient Survival. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> , 53(2), 156–157.

APPENDICE B
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q2

QUESITO 2

Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo è indicata la resezione epatica rispetto al trattamento mediante termoablazione?

POPOLAZIONE:	Pazienti cirrotici con HCC singolo e classe A di Child-Pugh
INTERVENTO:	Resezione epatica
CONFRONTO:	Termoablazione
ESITI PRINCIPALI:	sopravvivenza globale a 1,3,5,10 anni di follow up; sopravvivenza libera da recidiva a 1,3,5,10 anni di follow up; recidiva locale, qualunque complicanza, complicanze maggiori. Analisi di sottogruppo per soggetti con nodulo ≤2 cm, ≤3 cm, >3 cm.
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	POPOLAZIONE
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto ASSENTI: Cillo, Giannini, Daniele, Piscaglia

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La gestione del paziente cirrotico con HCC singolo e funzionalità epatica preservata (classe A di Child-Pugh) è di primaria importanza in quanto riguarda i soggetti che potenzialmente hanno il maggior beneficio da un trattamento radicale, in particolare nel caso di tumori di piccole dimensioni (1-6). Pur rimanendo il trapianto di fegato il trattamento ideale per tutti i pazienti cirrotici con HCC, la disponibilità limitata di organi da trapiantare e l'efficacia delle alternative terapeutiche ha portato a considerare la chirurgia e la termoablazione come opzioni da considerare in prima istanza in questi pazienti (1-6).</p> <p>Sebbene la chirurgia sia stata a lungo il trattamento di scelta, la termoablazione, sia con radiofrequenze sia con micro-onde, ha ottenuto un'eccellente diffusione grazie alla minore invasività e minor rischio di complicanze, ad un'elevata riproducibilità e ad un'adeguata efficacia oncologica (7-9). I risultati delle due procedure (chirurgia e termoablazione) risentono però di alcuni elementi che devono essere valutati correttamente in ambito multidisciplinare, quali, in primis, il diametro del tumore e la sua sede (superficiale/profonda, rapporto con organi cavi adiacenti, rapporto con strutture vascolo-biliari intraepatiche) (10-17). La fattibilità della termoablazione deve</p>	

	<p>inoltre tener conto della visibilità dell’HCC all’imaging.</p> <p>La corretta scelta del trattamento è fondamentale per garantire al paziente il miglior trattamento possibile, combinando la minimizzazione dei rischi peri-procedura con la massimizzazione dei benefici prognostici in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e recidiva locale.</p>													
Effetti desiderabili														
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 11 maggio 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 903 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in extenso 52 studi come potenzialmente eleggibili, 46 di questi sono stati esclusi.</p> <p>È stata inoltre condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data dal 1° gennaio 2018 fino al 19 novembre 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola a studi osservazionali. La strategia di ricerca ha identificato 911 documenti dopo la rimozione dei duplicati, nei quali sono compresi 28 studi proposti da un membro del panel esperto relativamente al quesito in oggetto. Sono stati considerati solo gli studi che effettuavano aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del propensity score. Sono stati valutati in extenso 24 studi come potenzialmente eleggibili, 3 di questi sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati inclusi quindi 27 studi, 6 studi RCT (11-16) e 21 studi osservazionali (17-37).</p> <p>Negli studi randomizzati sono stati arruolati 960 pazienti in totale, di cui 473 trattati con RFA e i restanti 487 con resezione epatica. L’età media dei pazienti arruolati è di 53.5 anni e il 79% di essi risulta essere di sesso maschile. Inoltre, l’80% dei pazienti inclusi risulta essere in Child-Pugh class A.</p> <p>Negli studi osservazionali sono stati arruolati 7306 pazienti in totale, di cui 3800 trattati con termoablazione e i restanti 3506 con resezione epatica. L’età media dei pazienti arruolati è di 65 anni e il 72% di essi risulta essere di sesso maschile. Inoltre, l’85% dei pazienti inclusi risulta essere in Child-Pugh class A.</p> <p>Negli studi randomizzati, 5 studi includono pazienti con dimensioni del nodulo fino a 5 cm. Di questi, 1 studio effettua analisi di sottogruppo per nodulo ≤3cm e >3 cm, 1 studio effettua analisi di sottogruppo per nodulo ≤2cm e > 3 cm, 1 studio include solo pz con noduli fino a 3 cm</p> <p>Negli studi osservazionali, 6 studi includono pazienti con noduli fino a 5 cm; di questi, 2 studi effettuano analisi di sottogruppo noduli ≤3cm e > 3 cm, 9studi includono solo pazienti con noduli ≤3cm, 6 studi includono solo pazienti con noduli ≤2cm, e 2 studi fanno analisi sottogruppo per pazienti con noduli ≤2cm.</p> <table border="1" data-bbox="533 1321 1529 1423" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 15%;">Esiti</th> <th style="width: 25%;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">Effetto relativo</th> <th style="width: 15%;">N° dei partecipanti</th> <th style="width: 10%;">Certezza delle prove</th> <th style="width: 25%;">Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti							
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti									

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Rischio con Termoablazione	Rischio con La resezione epatica	(95% CI)	(studi)	(GRADE)	
1 year survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.95 a 1.07)	841 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	93 per 100	94 per 100 (88 a 100)				
3 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.93 a 1.12)	674 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	79 per 100	81 per 100 (74 a 89)				
5 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.86 a 1.14)	281 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	71 per 100	70 per 100 (61 a 81)				
10 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.13 (0.84 a 1.52)	218 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	42 per 100	48 per 100 (35 a 64)				
1 year disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.94 a 1.04)	841 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	83 per 100	82 per 100 (78 a 86)				
3 years disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.93 a 1.25)	904 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	54 per 100	58 per 100 (50 a 67)				
5 years disease	Popolazione in studio		RR 1.46	511	⊕⊕⊕○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

free survival all pts	31 per 100	46 per 100 (35 a 60)	(1.13 a 1.90)	(3 RCT)	Moderata ^b	
10 years disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.75 (1.08 a 2.83)	218 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	18 per 100	32 per 100 (20 a 52)				
1 year survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.95 a 1.09)	277 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	95 per 100	97 per 100 (90 a 100)				
3 years survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 1.07 (0.91 a 1.26)	277 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	82 per 100	88 per 100 (74 a 100)				
5 years survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 1.25 (1.02 a 1.52)	157 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	64 per 100	80 per 100 (65 a 97)				
10 years survival ≤3 cm	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.55 a 1.45)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	58 per 100	52 per 100 (32 a 84)				
1 year disease free survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 0.96 (0.84 a 1.09)	175 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	91 per 100	87 per 100 (76 a 99)				
3 years disease	Popolazione in studio		RR 0.89	175	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

free survival ≤3cm	57 per 100	51 per 100 (36 a 71)	(0.64 a 1.25)	(2 RCT)	Bassa ^c	
5 years disease free survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 1.12 (0.65 a 1.93)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	46 per 100	52 per 100 (30 a 89)				
10 years disease free survival ≤3cm	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.45 a 1.80)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	38 per 100	35 per 100 (17 a 69)				
1 year survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.93 a 1.07)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	100 per 100	100 per 100 (93 a 100)				
3 years survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 1.05 (0.89 a 1.25)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	88 per 100	93 per 100 (79 a 100)				
5 years survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.79 a 1.52)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	69 per 100	76 per 100 (55 a 100)				
10 years survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.55 a 1.45)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	58 per 100	52 per 100 (32 a 84)				
1 year disease	Popolazione in studio		RR 1.08	55	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

free survival ≤2 cm	77 per 100	83 per 100 (63 a 100)	(0.82 a 1.41)	(1 RCT)	Bassa ^c	
3 years disease free survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 1.06 (0.71 a 1.59)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	62 per 100	65 per 100 (44 a 98)				
5 years disease free survival ≤2 cm	Popolazione in studio		RR 1.12 (0.65 a 1.93)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	46 per 100	52 per 100 (30 a 89)				
10 years disease free survival ≤2cm	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.45 a 1.80)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	38 per 100	35 per 100 (17 a 69)				
1 year survival >3 cm	Popolazione in studio		RR 1.06 (0.95 a 1.19)	152 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	88 per 100	93 per 100 (84 a 100)				
3 year survival > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.24 (0.98 a 1.55)	152 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	69 per 100	86 per 100 (68 a 100)				
5 years survival > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.17 (0.87 a 1.56)	152 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	61 per 100	71 per 100 (53 a 95)				
10 years survival	Popolazione in studio		RR 1.41	81	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

> 3 cm	41 per 100	57 per 100 (35 a 93)	(0.87 a 2.28)	(1 RCT)	Bassa ^c	
1 years disease free survival > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.86 a 1.68)	81 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	59 per 100	71 per 100 (51 a 100)				
3 years disease free survival > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.17 (0.72 a 1.88)	81 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	44 per 100	51 per 100 (32 a 82)				
5 years disease free survival >3 cm	Popolazione in studio		RR 1.37 (0.75 a 2.52)	81 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	31 per 100	43 per 100 (23 a 79)				
10 years disease free survival > 3 cm	Popolazione in studio		RR 3.92 (1.26 a 12.23)	81 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	9 per 100	37 per 100 (12 a 100)				
local recurrence all pts	Popolazione in studio		RR 0.51 (0.31 a 0.83)	631 (4 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	13 per 100	7 per 100 (4 a 11)				
local recurrence ≤3cm	Popolazione in studio		RR 0.13 (0.02 a 0.97)	120 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	13 per 100	2 per 100 (0 a 13)				
NRS 1 year	Popolazione in studio		RR 0.99	3921	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

survival all pts	92 per 100	91 per 100 (90 a 93)	(0.98 a 1.01)	(13 studi osservazionali)	Bassa	
NRS 1 year survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.98 a 1.01)	2806 (8 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	91 per 100	91 per 100 (89 a 92)				
NRS 1 year survival all pts - >3 cm	Popolazione in studio		RR 0.97 (0.91 a 1.03)	114 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	100 per 100	97 per 100 (91 a 100)				
NRS 3 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.10 (1.05 a 1.16)	4812 (16 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	73 per 100	80 per 100 (76 a 84)				
NRS 3 years survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.02 a 1.17)	3697 (11 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^d	
	72 per 100	79 per 100 (74 a 85)				
NRS 3 years survival all pts - > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.24 (1.00 a 1.53)	114 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	67 per 100	83 per 100 (67 a 100)				
NRS 5 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.20 (1.09 a 1.33)	6200 (15 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^d	
	60 per 100	71 per 100 (65 a 79)				
NRS 5 years	Popolazione in studio		RR 1.16	5455	⊕○○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

survival all pts - ≤ 3 cm	61 per 100	70 per 100 (63 a 78)	(1.04 a 1.29)	(12 studi osservazionali)	Molto bassa ^d	
NRS 5 years survival all pts - > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.80 a 1.36)	88 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	70 per 100	73 per 100 (56 a 95)				
NRS 10 years survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.97 a 1.12)	1636 (4 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	61 per 100	63 per 100 (59 a 68)				
NRS 10 years survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.96 a 1.12)	1448 (3 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	63 per 100	66 per 100 (61 a 71)				
NRS 1 year disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.24 (1.12 a 1.38)	2031 (12 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	68 per 100	85 per 100 (77 a 94)				
NRS 1 year disease free survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.25 (1.07 a 1.46)	916 (7 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	70 per 100	87 per 100 (75 a 100)				
NRS 1 year disease free survival all pts - > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.52 (1.20 a 1.93)	114 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	56 per 100	85 per 100 (67 a 100)				
NRS 3 years	Popolazione in studio		RR 1.54	2926	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

disease free survival all pts	44 per 100	67 per 100 (58 a 78)	(1.33 a 1.78)	(15 studi osservazionali)	Bassa	
NRS 3 years disease free survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.53 (1.25 a 1.87)	1811 (10 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	46 per 100	70 per 100 (57 a 86)				
NRS 3 years disease free survival all pts - > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.55 (0.98 a 2.46)	114 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	32 per 100	49 per 100 (31 a 78)				
NRS 5 years disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.71 (1.41 a 2.07)	4546 (15 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	32 per 100	55 per 100 (45 a 66)				
NRS 5 years disease free survival all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.59 (1.28 a 1.97)	3801 (12 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^d	
	33 per 100	53 per 100 (42 a 65)				
NRS 5 years disease free survival all pts - > 3 cm	Popolazione in studio		RR 1.76 (1.07 a 2.89)	88 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	32 per 100	56 per 100 (34 a 92)				
NRS 10 years disease free survival all pts	Popolazione in studio		RR 1.48 (1.29 a 1.71)	1636 (4 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	27 per 100	40 per 100 (35 a 47)				
NRS 10 years	Popolazione in studio		RR 1.52	1448	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

disease free survival all pts - ≤ 3 cm	27 per 100	41 per 100 (35 a 47)	(1.30 a 1.76)	(3 studi osservazionali)	Bassa	
NRS 1 year survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.99 a 1.04)	610 (6 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	96 per 100	97 per 100 (95 a 100)				
NRS 3 years survival ≤ 2 cm	Popolazione in studio		RR 1.08 (1.02 a 1.15)	1195 (7 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	87 per 100	94 per 100 (89 a 100)				
NRS 5 years survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.08 (1.00 a 1.18)	2315 (7 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	77 per 100	83 per 100 (77 a 91)				
NRS 10 years survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.88 a 1.36)	1324 (2 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	62 per 100	68 per 100 (55 a 85)				
NRS 1 year disease free survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.22 (1.02 a 1.46)	522 (5 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	76 per 100	92 per 100 (77 a 100)				
NRS 3 years disease free survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.48 (1.12 a 1.96)	1107 (6 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	53 per 100	78 per 100 (59 a 100)				
NRS 5 years	Popolazione in studio		RR 1.45	2315	⊕⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

disease free survival ≤ 2cm	41 per 100	59 per 100 (48 a 73)	(1.18 a 1.79)	(7 studi osservazionali)	Bassa	
NRS 10 years disease free survival ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 1.49 (1.19 a 1.86)	1324 (2 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa	
	28 per 100	42 per 100 (33 a 52)				
NRS local recurrence all pts	Popolazione in studio		RR 0.24 (0.15 a 0.40)	1148 (9 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	32 per 100	8 per 100 (5 a 13)				
NRS local recurrence all pts - ≤ 3 cm	Popolazione in studio		RR 0.20 (0.10 a 0.39)	778 (7 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^b	
	40 per 100	8 per 100 (4 a 16)				
NRS local recurrence all pts - >3 cm	Popolazione in studio		RR 0.19 (0.02 a 1.52)	88 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	13 per 100	2 per 100 (0 a 19)				
NRS local recurrence ≤ 2cm	Popolazione in studio		RR 0.20 (0.10 a 0.38)	144 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	59 per 100	12 per 100 (6 a 22)				
<p>a. I2 >65%, importante eterogeneità nella direzione dell'effetto</p> <p>b. abbassato di un livello per imprecisione: meno di 200 eventi</p> <p>c. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p> <p>d. I2 > 80%</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 maggio 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 903 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in extenso 45 studi come potenzialmente eleggibili, 39 di questi sono stati esclusi.</p> <p>E' stata inoltre condotta un ricerca bibliografica sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data dal 1 gennaio 2018 fino al 19 novembre 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola a studi osservazionali. La strategia di ricerca ha identificato 911 documenti dopo la rimozione dei duplicati, nei quali sono compresi 28 studi proposti da un membro del panel esperto relativamente al quesito in oggetto. Sono stati considerati solo gli studi che effettuavano aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del propensity score. Sono stati valutati in extenso 24 studi come potenzialmente eleggibili, 3 di questi sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati inclusi quindi 27 studi, 6 studi RCT (11-16) e 21 studi osservazionali (17-37).</p> <p>Negli studi randomizzati sono stati arruolati 960 pazienti in totale, di cui 473 trattati con RFA e i restanti 487 con resezione epatica. L'età media dei pazienti arruolati è di 53.5 anni e il 79% di essi risulta essere di sesso maschile. Inoltre, l'80% dei pazienti inclusi risulta essere in Child-Pugh class A.</p> <p>Negli studi osservazionali sono stati arruolati 7306 pazienti in totale, di cui 3800 trattati con termoablazione e i restanti 3506 con resezione epatica. L'età media dei pazienti arruolati è di 65 anni e il 72% di essi risulta essere di sesso maschile. Inoltre, l'85% dei pazienti inclusi risulta essere in Child-Pugh class A</p> <p>Negli studi randomizzati, 5 studi includono pazienti con dimensioni del nodulo fino a 5 cm. Di questi, 1 studio effettua analisi di sottogruppo per nodulo ≤3cm e >3 cm, 1 studio effettua analisi di sottogruppo per nodulo ≤2cm e > 3 cm, 1 studio include solo pz con noduli fino a 3 cm</p> <p>Negli studi osservazionali, 6 studi includono pazienti con noduli fino a 5 cm; di questi, 2 studi effettuano analisi di sottogruppo noduli ≤3cm e > 3 cm, 9studi includono solo pazienti con noduli ≤3cm, 6 studi includono solo pazienti con noduli ≤2cm, e 2 studi fanno analisi sottogruppo per pazienti con noduli ≤2cm</p> <table border="1" data-bbox="533 1201 1529 1428"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Ne dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Termoablazione</th> <th>Rischio con La resezione epatica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Termoablazione	Rischio con La resezione epatica								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con Termoablazione	Rischio con La resezione epatica																

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	any complication	Popolazione in studio		RR 3.08 (1.31 a 7.22)	631 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
		8 per 100	25 per 100 (11 a 59)				
	major complication	Popolazione in studio		RR 5.05 (0.66 a 38.78)	499 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
		4 per 100	19 per 100 (2 a 100)				
NRS any complication	Popolazione in studio		RR 1.60 (1.31 a 1.96)	1483 (9 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa		
	18 per 100	28 per 100 (23 a 35)					
NRS major complication	Popolazione in studio		RR 3.07 (1.79 a 5.25)	1343 (6 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^a		
	3 per 100	10 per 100 (6 a 18)					
<p>a. abbassato di un livello per imprecisione: meno di 200 eventi b. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p>							
Qualità delle prove							
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove che deriva dagli RCTs varia da alta a moderata per i risultati a 1-3-5 anni di follow up; risulta essere invece bassa per i risultati a 10 anni di follow up. Varia da moderata a bassa per le analisi di sottogruppo. E' bassa per gli esiti recidiva locale e complicitanze. La certezza delle prove che deriva dagli studi osservazionali è bassa o molto bassa per tutti gli esiti considerati.</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove derivante da tutti gli studi inclusi è stata giudicata BASSA.</p>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti valori e preferenze dei pazienti.</p> <p>Per tale motivo si riportano i dati provenienti dalla survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC. Importanza di esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante).</p> <p>Hanno risposto al sondaggio 92 pazienti di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		Sebbene i benefici (desirable effects) della resezione rispetto alla termoablazione siano stati stimati di piccola entità e gli svantaggi (undesirable effects) siano stati stimati moderati, la diversa rilevanza clinica dei due ha portato il panel a considerare il bilancio degli effetti probabilmente a favore della resezione. Infatti, la resezione garantisce un minor rischio di recidiva locale e una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, benefici che indubbiamente superano l'aumentato rischio di complicanze post-trattamento. Il panel ha però anche sottolineato che i benefici a lungo termine della resezione non sono evidenti nel sottogruppo di pazienti con HCC <2 cm.
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane library fino al 01/06/2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha individuato 298 records dopo rimozione dei duplicati. Uno studio sulle risorse effettuato in Canada è stato incluso (38). Tabella 1: Costi degli interventi e risorse in dollari canadesi*	

<i>Risorsa</i>	<i>Costo iniziale*</i>
Visite ambulatoriali	1,889 (1,665 – 2,112)
Viste in pronto soccorso	87 (71 - 102)
Farmaci	32 (27 - 37)
Home care	30 (19 - 40)
Continuità di cura	-24 (-50 - 3)
Cure a lungo termine	-25 (-38 - -12)
Resezione chirurgica	7,337 (5,455 – 9,219)
Radio frequency ablation (RFA)	1,684 (717 – 2,652)

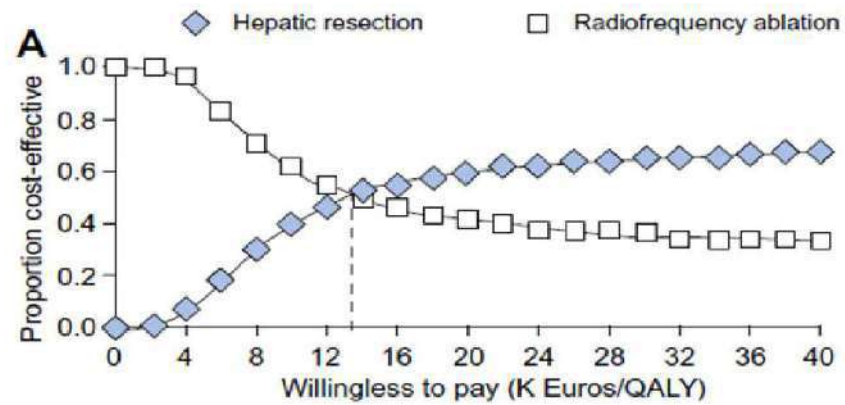
Per i prezzi costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero		350 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfoadenectomie		4.700 €
Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfoadenectomie		5.500 €
Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)		3.500 €

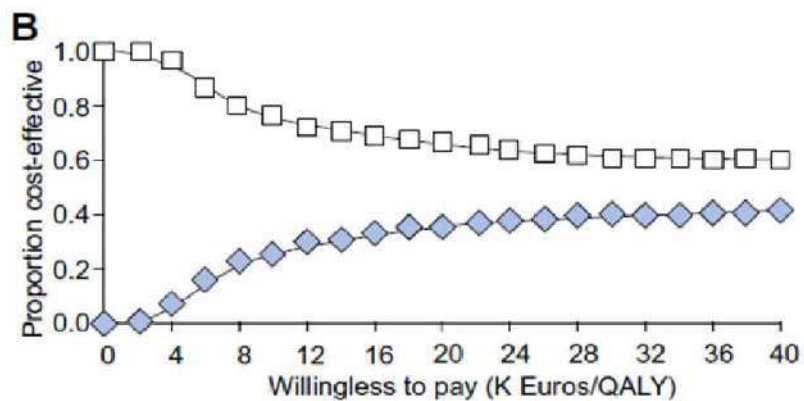
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La valutazione economica è direttamente applicabile al contesto italiano e ai pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC multinodulare; i dati di efficacia però si riferiscono a studi ad alto rischio di selection, performance e detection bias.</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata, di conseguenza BASSA.</p>	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane library fino al 01/06/2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha individuato 298 records dopo rimozione dei duplicati. Uno studio italiano relativo alla valutazione costo-efficacia della resezione epatica verso l'ablazione con radiofrequenza percutanea è stato incluso (39). I costi sono stati valutati dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2012, al tasso di sconto annuale del 3%.</p> <p>La valutazione economica mediante modelli di simulazione di Markov è stata condotta in associazione ad una revisione sistematica di studi che confrontavano la resezione epatica verso l'ablazione con radiofrequenza percutanea (RFA), in cui sono stati inclusi 17 studi, di cui due randomizzati controllati, per un totale di 8420 pazienti.</p> <p>Considerando tutti i pazienti con HCC precoce, la resezione epatica ha comportato un'aspettativa di vita più lunga e un'aspettativa di vita adeguata alla qualità a un costo maggiore rispetto alla ablazione con radiofrequenza percutanea.</p> <p>Il risultato dell'analisi ha mostrato una costo-efficacia della resezione epatica di € 1938 ± 179/QALY e della RFA di €</p>	<p>Il panel ha espresso un giudizio complessivo probabilmente a favore dell'intervento (resezione), ma sottolinea che i dati della letteratura evidenziano un rapporto costo-efficacia a favore della termoablazione per i pazienti con HCC singolo e fino a 2 cm.</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

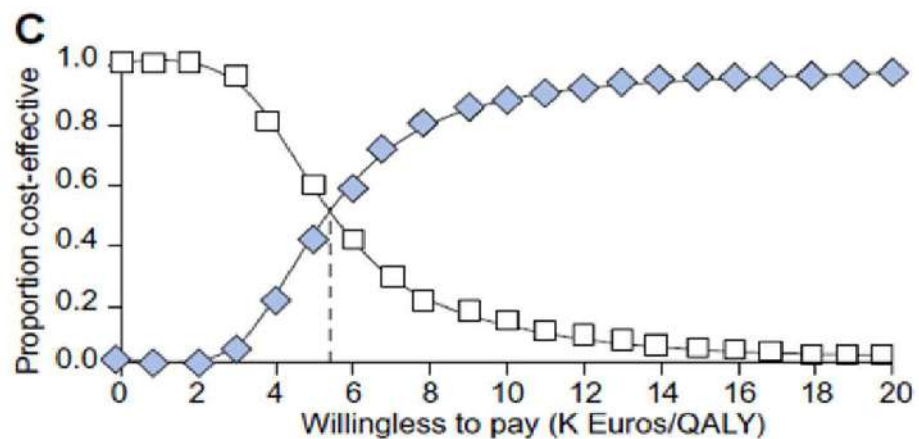
1181 ± 137/QALY. La curva di accettabilità ha mostrato che la chirurgia ha una maggiore probabilità di essere più conveniente rispetto alla RFA rispetto a una willingness-to-pay (WTP) superiore a € 13.740/QALY.



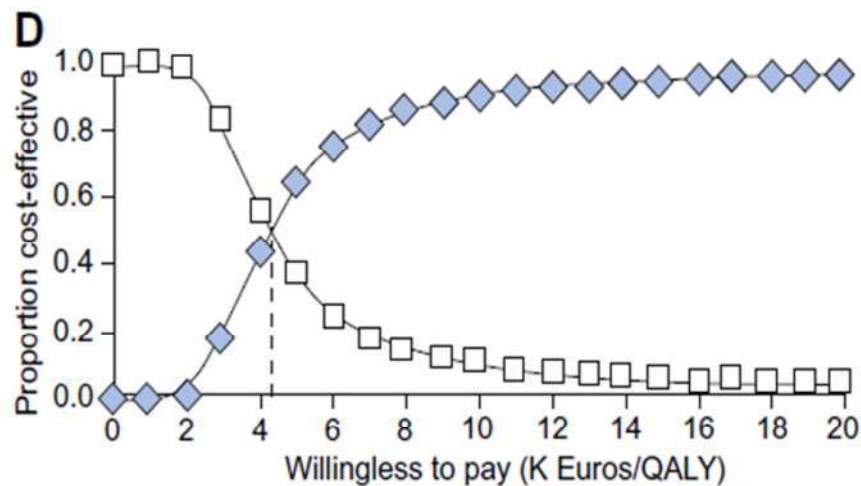
I costi di ablazione con radiofrequenza sono, tuttavia, significativamente inferiori a quelli della resezione epatica per noduli ≤ 2 cm, e la curva di accettabilità ha confermato che, dal punto di vista costo-efficace, la RFA domina la resezione epatica.



Per noduli singoli più grandi, la resezione epatica ha fornito una migliore aspettativa di vita rispetto alla RFA. Per quanto riguarda i costi, la chirurgia risulta più conveniente rispetto alla RFA rispetto a una WTP superiore a € 5500/QALY.



Per i tumori tra 3 e 5 cm, la chirurgia risulta più costo-efficace della RFA rispetto a una WTP appena sopra i 4200 €/QALY.



In conclusione:
 - l'utilizzo della RFA è più conveniente rispetto alla chirurgia per HCC molto precoce (<2 cm)
 - per singoli noduli di 3-5 cm, la resezione epatica è conveniente con una willingness-to-pay ampiamente accettabile in ambito oncologico.
 - ancora incertezza rimane per noduli di dimensioni di 2-3 cm per i quali la resezione epatica sembra essere più efficace.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'equità</p>	<p>Il panel ha ritenuto che la raccomandazione probabilmente non abbia impatto sull'equità in quanto la distribuzione dei centri chirurgici sul territorio nazionale garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'accettabilità</p>	<p>L'accettabilità dell'intervento di resezione deriva da una maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine e ad un minore tasso di recidive neoplastiche a medio e lungo termine riportato da diversi studi osservazionali.</p>
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti la fattibilità</p>	<p>L'intervento è stato giudicato fattibile in quanto si tratta di un intervento che viene eseguito in numerosi reparti di chirurgia addominale con adeguata competenza distribuiti su tutto il territorio nazionale.</p>

REFERENZE

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69: 182-236.
2. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 68: 723-750.
3. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gut Liver 2019; 13: 227-299.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

4. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015; 45.
5. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
6. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, et al. Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival After Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation. *Am J Gastroenterol*. 2021 Aug 1;116(8):1698-1708.
7. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
8. Jia Z, Zhang H, Li N. Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1769-1777.
9. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, Kim TS, Kim YH, Kang KJ. Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021 Apr 1;273(4):656-666.
10. Viganò L, Laurenzi A, Solbiati L, Procopio F, Cherqui D, Torzilli G. Open Liver Resection, Laparoscopic Liver Resection, and Percutaneous Thermal Ablation for Patients with Solitary Small Hepatocellular Carcinoma (≤ 30 mm): Review of the Literature and Proposal for a Therapeutic Strategy. *Dig Surg*. 2018;35(4):359-371.
11. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243(3):321-8.
12. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252(6):903-12.
13. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(4):794-802.
14. Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(1):193-200.
15. Ng K, Chok, Chan A, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(13):1775-1784.
16. Lee H, Lee J, Yoon J, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 2018. *Ann Surg Treat Res*. 2018;94(2):74-82.
17. Lee S, Kang T, Cha D, et al. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. *J Hepatol*. 2018;69(1):70-78.
18. Chong C, Lee KF, Chu CM, et al. Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. *HPB (Oxford)*. 2018;20(6):546-554.
19. Chong Charing Ching Ning, Lee Kit Fai, Chu Cheuk Man, et al. Laparoscopic Hepatectomy (with or without Robotic Assistance) versus Radiofrequency Ablation as a Minimally Invasive Treatment for Very Early-Stage or Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg*. 2020;37(1):65-71.
20. Chu, Hee Ho; Kim, Jin Hyoung; Kim, Pyo Nyun; Kim, So Yeon; Lim, Young Suk; Park, Seong Ho; Ko, Heung Kyu; Lee, Sung Gyu. Surgical resection versus radiofrequency ablation very early-stage HCC (≤ 2 cm Single HCC): A propensity score analysis. *Liver Int*. 2019;39(12):2397-2407.
21. Conticchio M; Inchingolo R, Delvecchio A; et al. Radiofrequency ablation vs surgical resection in elderly patients with hepatocellular carcinoma in Milan criteria. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2205-22.
22. Di Sandro S, Benuzzi L, Lauterio A, et al. Single Hepatocellular Carcinoma approached by curative-intent treatment: A propensity score analysis comparing radiofrequency ablation and liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1691-1699.
23. Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, et al. Laparoscopic liver resection is a feasible treatment for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *Anticancer Res*. 2016;36(7):3489-97.
24. He W, Li B, Zheng Y, et al. Resection vs. ablation for alpha-fetoprotein positive hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver Int*. 2016;36(11):1677-1687.
25. Ito T, Tanaka S, Iwai S, et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: A case-control study with propensity score matching. *Hepatol Res*. 2016;46(6):565-74.
26. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg*. 2019;270(1):121-130.
27. Kato Y, Okamura Y, Omae K, et al. Propensity score-matched comparison of non-anatomical resection and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in patients with up to three tumours, each measuring up to 3 cm in diameter. *BJS Open*. 2018;2(4):213-219.
28. Kim T, Chang J, Um S, et al. Comparison of 2 curative treatment options for very early hepatocellular carcinoma: Efficacy, recurrence pattern, and retreatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16279.
29. Li Y, Chen P, Yeh, et al. Clinical outcomes of surgical resection versus radiofrequency ablation in very-early-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):418.
30. Liu P, Hsu Y, Hsia C, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in a propensity score model. *Ann Sur*. 2016;263(3):538-45.
31. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: A population-based analysis. *HPB (Oxford)*. 2015 Oct;17(10):896-901.
32. Pan Y, Long Q, Yi M, et al. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study. *Eur J Surg Onco*. 2020 Apr;46(4 Pt A):548-559.
33. Pompili M, Saviano A, De Matthaeis N, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol*. 2013;59(1):89-97.
34. Ryu T, Takami Y, Wada Y, et al. Hepatic resection versus operative microwave ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm: A propensity score-matched analysis. *Surgery*. 2019;166(3):254-262.
35. Song J, Wang Yu, Ma K, et al. Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of single, small hepatocellular carcinomas. *Surg Endosc*. 2016;30(10):4249-57.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

36. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. Liver Int. 2018;38(3):484-493.
37. Wang J, Houg W, Chih Chi, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(2):4128.
38. Thein HH, Isaranuwachai W, Campitelli M, et al. Health Care Costs Associated With Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Study. Hepatology 2013;58:1375-1384
39. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2013 Aug;59(2):300-7.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica rispetto alla termoablazione, tranne che nei pazienti con HCC ≤ 2 cm., per i quali si suggerisce la termoablazione

Giustificazione

Rispetto alla termoablazione, la resezione epatica garantisce ai pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo >2 cm un minor rischio di recidiva locale e una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni. Tali vantaggi giustificano la resezione nonostante il maggior rischio di complicanze post-trattamento rispetto alla termoablazione.

Considerazioni relative ai sottogruppi

I vantaggi a lungo termine della resezione rispetto alla termoablazione non sono confermati nel sottogruppo di pazienti con HCC ≤ 2 cm. In questo sottogruppo i due trattamenti sono considerati oncologicamente equivalenti. Considerato il minor rischio di complicanze post-trattamento, nei pazienti con HCC ≤ 2 cm la termoablazione è da preferirsi ogni qualvolta il tumore sia chiaramente identificabile e adeguatamente approcciabile.

Considerazioni per l'implementazione

nessuna

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

L'area di maggiore incertezza per la scelta fra resezione chirurgica e termoablazione è rappresentata dal tumore singolo e di dimensioni fra 2 e 3 cm, per il quale si rendono necessari ulteriori studi, possibilmente randomizzati controllati, volti a confrontare efficacia e rapporto costo-efficacia delle due metodiche terapeutiche.

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

Ricerca di studi randomizzati e revisioni sistematiche

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 maggio 2021)

((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract])))) OR ('small hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract] OR 'early hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract] OR 'early-stage hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract] OR 'single hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract] OR 'single small hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract] OR 'primary hepatocellular carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((('Liver Cirrhosis'[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cirrhosis'[Title/Abstract] OR 'Liver Cirrhosis'[Title/Abstract]) OR ('Liver Fibrosis'[Title/Abstract])) AND (((('Catheter Ablation'[Mesh]) OR 'Hepatectomy'[Mesh]) OR ('local ablative therapy' [Title/Abstract] OR 'Radiofrequency ablation'[Title/Abstract] OR 'percutaneous radiofrequency ablation'[Title/Abstract] OR 'surgical resection'[Title/Abstract] OR 'hepatic resection'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic ablation therapies'[Title/Abstract] OR 'laparoscopic hepatic resection'[Title/Abstract] OR ablation[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR hepatectomy[Title/Abstract] OR 'laparoscopic hepatectomy'[Title/Abstract] OR 'liver surgery'[Title/Abstract] OR Hepatectomies[Title/Abstract]))) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR 'Meta-Analysis'[Publication Type]) OR 'meta-analysis[Title] OR systematic review'[Title] OR 'meta analy*[Title] OR 'metaanaly*[Title] OR 'Meta-Analysis'[Title])) OR ('systematic literature review'[Title])) OR ('systematic review'[Title/Abstract])) OR (((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR 'Randomized Controlled Trials as Topic'[Mesh]) OR ('Clinical Trial'[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (1974 11 maggio 2021)

#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) AND ('liver cirrhosis'/exp/mj)
#2 ('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'small hepatocellular carcinoma*' OR 'early hepatocellular carcinoma*' OR 'early-stage hepatocellular carcinoma*' OR 'single hepatocellular carcinoma*' OR 'single small hepatocellular carcinoma*' OR 'primary hepatocellular carcinoma*':ti,ab) AND (cirrhosis OR 'hepatic cirrhosis' OR 'liver cirrhosis' OR 'liver fibrosis':ti,ab)
#3 #1 OR #2
#4 'catheter ablation'/exp/mj OR 'partial hepatectomy'/exp/mj OR 'local ablative therapy' OR 'radiofrequency ablation' OR 'percutaneous radiofrequency ablation' OR 'surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic ablation therapies' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies:ti,ab
#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 5) in the Cochrane Library (searched 11 maggio 2021)

- #1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees

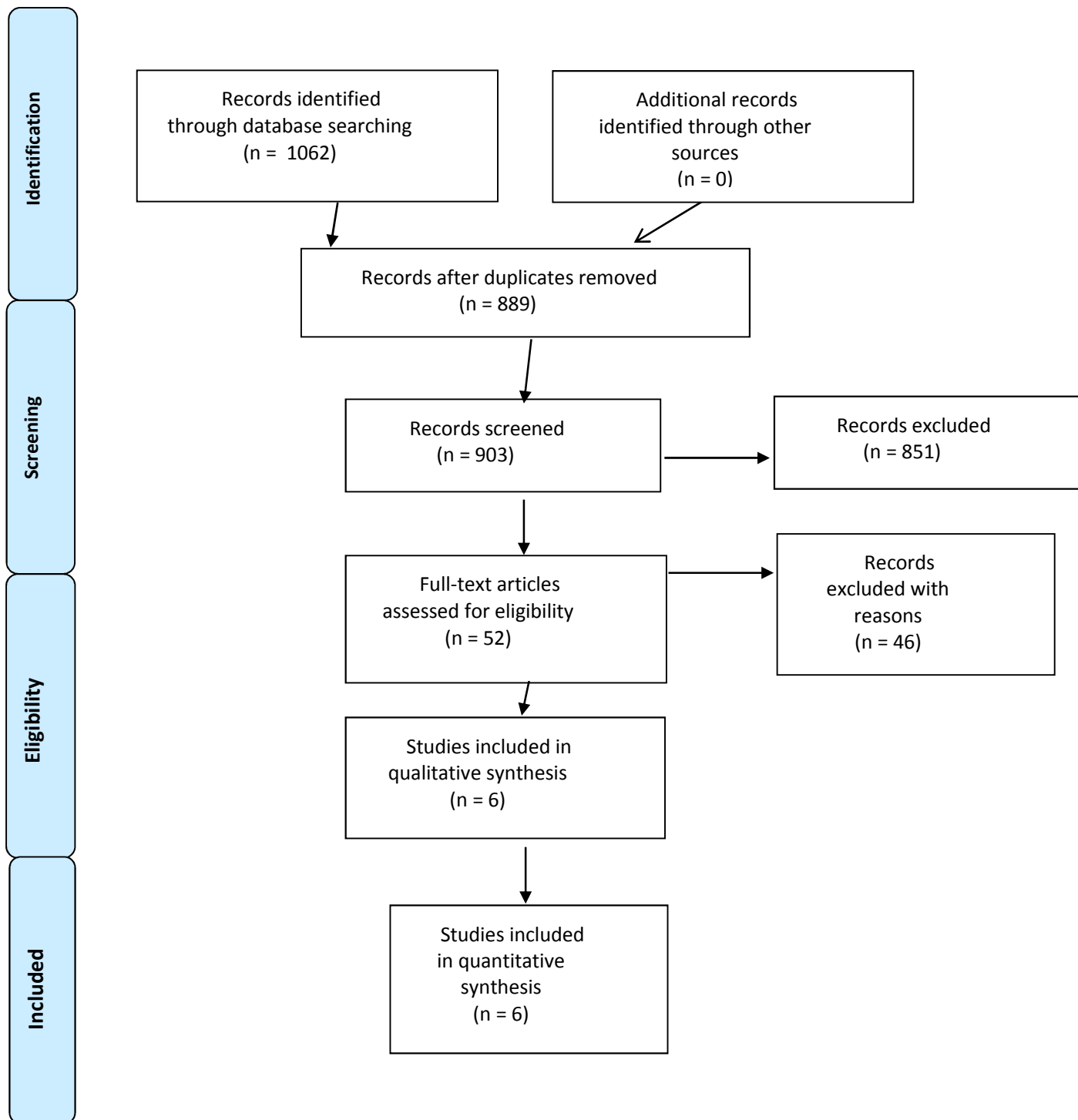
Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- #3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 (Catheter Ablation):ti,ab,kw
- #6 MeSH descriptor: [Hepatectomy] explode all trees
- #7 ('local ablative therapy' OR 'radiofrequency ablation' OR 'percutaneous radiofrequency ablation' OR 'surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic ablation therapies' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies):ti,ab,kw
- #8 {OR #5-#7}
- #9 #4 AND #8



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo la resezione epatica offre un beneficio terapeutico in termini di controllo locale di malattia e/o di sopravvivenza rispetto al trattamento mediante termoablazione?

Ricerca di revisioni sistematiche e RCTs



Ricerca studi non randomizzati

MEDLINE (PubMed) (1 gennaio 2018 a 19 novembre 2021)

((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR ((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract])))) OR ("small hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "early hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "early-stage hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "single hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "single small hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "primary hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (((("Liver Cirrhosis"[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract] OR "Hepatic Cirrhosis"[Title/Abstract] OR "Liver Cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ("Liver Fibrosis"[Title/Abstract]))) AND (((("Catheter Ablation"[Mesh]) OR "Hepatectomy"[Mesh]) OR ("local ablative therapy" [Title/Abstract] OR "Radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "percutaneous radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract] OR "hepatic resection"[Title/Abstract] OR "Laparoscopic ablation therapies"[Title/Abstract] OR "laparoscopic hepatic resection"[Title/Abstract] OR ablation[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR hepatectomy[Title/Abstract] OR "laparoscopic hepatectomy"[Title/Abstract] OR "liver surgery"[Title/Abstract] OR Hepatectomies[Title/Abstract]))) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR "Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((Cohort [Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract]) AND (study[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))) NOT (Registry[Title] OR "case control"[Title]))

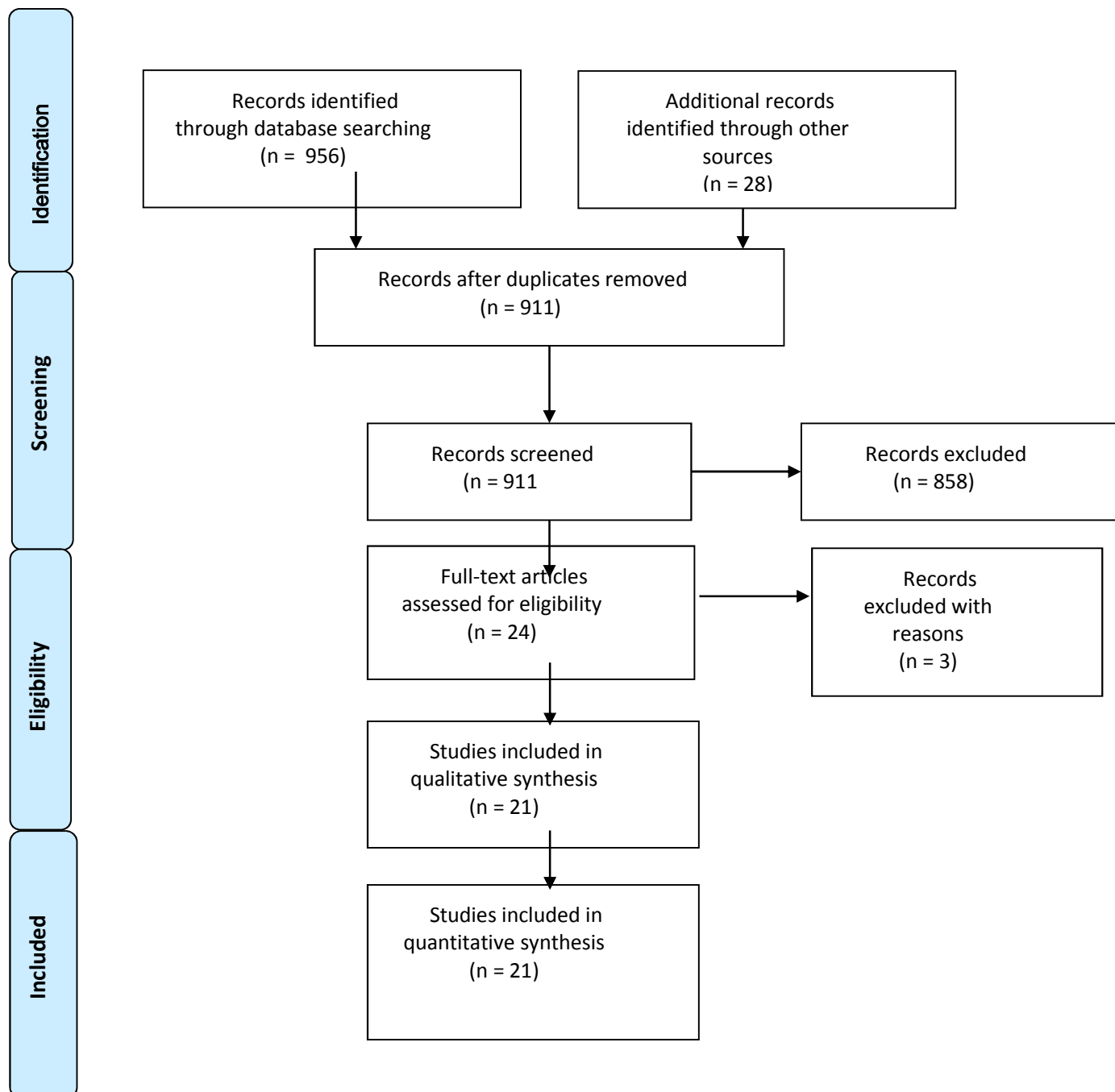
Embase (Embase.com) (1 gennaio 2018 a 19 novembre 2021)

#1 'liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj
#2 'liver cirrhosis'/exp/mj
#3 'hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'small hepatocellular carcinoma*' OR 'early hepatocellular carcinoma*' OR 'early-stage hepatocellular carcinoma*' OR 'single hepatocellular carcinoma*' OR 'single small hepatocellular carcinoma*' OR 'primary hepatocellular carcinoma':ti,ab
#4 #1 OR #3
#5 cirrhosis OR 'hepatic cirrhosis' OR 'liver cirrhosis' OR 'liver fibrosis':ti,ab
#6 #2 OR #5
#7 #4 AND #6
#8 'catheter ablation'/exp/mj OR 'partial hepatectomy'/exp/mj
#9 'local ablative therapy' OR 'radiofrequency ablation' OR 'percutaneous radiofrequency ablation' OR 'surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic ablation therapies' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies:ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 #7 AND #10
#12 'observational study'/exp/mj
#13 'prospective study'/exp/mj OR 'retrospective study'/exp/mj
#14 #12 OR #13
#15 (observational OR cohort OR prospective OR retrospective) AND next AND study OR studies
#16 #14 OR #15
#17 #11 AND #16
#18 #17 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC singolo la resezione epatica offre un beneficio terapeutico in termini di controllo locale di malattia e/o di sopravvivenza rispetto al trattamento mediante termoablazione?

Ricerca di studi osservazionali



Elenco studi esclusi

1.	Cho, Y. K., Rhim, H., & Noh, S. (2011). Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: A systematic review. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 26(9), 1354–1360
2.	Chong C, Lee KF, Chu CM, et al. (2018). Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. <i>HPB (Oxford)</i> ;20(6):546-54
3.	Chen YS, Hsieh PM, Lin HY, et al. (2021). Surgical resection significantly promotes the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. <i>BMC Gastroenterol.</i> 21(1):220.
4.	Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., et al. (2013). Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 19(26), 4106–4118.
5.	Di Costanzo, G. G., Tortora, R., D'Adamo, G., et al (2015). Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 30(3), 559–565.
6.	Duan, C., Liu, M., Zhang, Z., Ma, K., & Bie, P. (2013). Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. <i>World Journal of Surgical Oncology</i> , 11(1), 1.
7.	Gavriliadis, P., Askari, A., & Azoulay, D. (2017). Survival following redo hepatectomy vs radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Hpb</i> , 19(1), 3–9.
8.	Glassberg, M. B., Ghosh, S., Clymer, J. W., et al (2019). Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: A systematic review and metaanalysis. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 12, 6407–6438.
9.	Gurusamy, K. S., Tsochatzis, E., Thorburn, D., & Davidson, B. R. (2015). Management of people with early or very early stage hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2015(4).
10.	Huang G, Chen X, Lau WY, et al. (2014) Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas <i>BJS</i> . 101: 1006–15.
11.	Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, et al. (2010). Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 9(1):79-86.
12.	Jia Z, Zhang H and Li N. (2021) Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 36:1769–77.
13.	Jia, J. B., Zhang, D., Ludwig, J. M., et al. (2017). Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh A liver cirrhosis: a meta-analysis. <i>Clinical Radiology</i> , 72(12), 1066–1075.
14.	Jin S, Tan S, Peng W, et al. (2020) Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>World journal of Surgical Oncology</i> . 18:199
15.	Li, J. K., Liu, X. H., Cui, H., & Xie, X. H. (2020). Radiofrequency ablation vs. Surgical resection for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , 12(1), 15–22.
16.	Li, M., Zhang, W., Li, Y., et al. (2013). Radiofrequency-assisted versus clamp-crushing parenchyma transection in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 58(3), 835–840
17.	Li, W., Zhou, X., Huang, Z., et al. (2017). Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. <i>Hepatology Research</i> , 47(7), 650–657.
18.	Li, X., Wu, Y. S., Chen, D., et al. (2019). Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Management and Research</i> , 11, 5711–5724
19.	Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. (2016) Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma 2 cm in a propensity score model. <i>Ann Surg</i> 2016;263:538–45.
20.	Lu X, Li Z, Liu Y, et al. (2020) The Long-Term Efficacy of Radiofrequency Ablation Versus Laparoscopic Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma in East Asia: A Systematic

	Review and Meta-Analysis. <i>Iran Red Crescent Med J.</i> 22(7):e102876.
21.	Luo W, Zhang Y, He G, et al. (2017) Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and metanalysis. <i>World journal of Surgical Oncology</i> 15:126.
22.	Molinari, M., & Helton, S. (2009). Hepatic resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic individuals not candidates for liver transplantation: A Markov model decision analysis. <i>American Journal of Surgery</i> , 198(3), 396–406.
23.	Orlacchio, A., Bolacchi, F., Chegai, F., Bergamini, A., et al. (2014). Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. <i>Radiologia Medica</i> , 119(5), 298–308. https://doi.org/10.1007/s11547-013-0339-y
24.	Park, E. K., Kim, H. J., Kim, C. Y., Hur, Y. H., et al. (2014). A comparison between surgical resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Annals of Surgical Treatment and Research</i> , 87(2), 72–80. https://doi.org/10.4174/astr.2014.87.2.72
25.	Qi, X., Tang, Y., An, D., Bai, M., Shi, X., et al. (2014). Radiofrequency Ablation Versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> , 48(5), 450–457.
26.	Raut, C. P., Izzo, F., Marra, P., et al. (2005). Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. <i>Annals of Surgical Oncology</i> , 12(8), 616–628.
27.	Ryu, T., Takami, Y., Wada, Y., et al. (2021). Combined hepatectomy and microwave ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: Long-term outcomes and prognostic factors. <i>Asian Journal of Surgery</i> , 44(1), 186–191.
28.	Shi, J., Sun, Q., Wang, Y., et al. (2014). Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 29(7), 1500–7.
29.	Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. (2021) Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the milan criteria a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Surg.</i> 273:656–66.
30.	Singal, A. G., Pillai, A., & Tiro, J. (2014). Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. <i>PLoS Medicine</i> , 11(4).
31.	Spiliotis, A. E., Gäbelein, G., Holländer, S., et al. (2021). Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Radiology and Oncology</i> , 55(3), 247–258.
32.	Takuma, Y., Takabatake, H., Morimoto, Y., et al. (2013). Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within milan criteria. <i>Radiology</i> , 269(3), 927–937.
33.	Tan, W., Deng, Q., Lin, S., Wang, Y., & Xu, G. (2019). Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Hyperthermia</i> , 36(1), 264–272.
34.	Thomasset, S. C., Dennison, A. R., & Garcea, G. (2015). Ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review of clinical efficacy and prognostic factors. <i>World Journal of Surgery</i> , 39(5), 1150–1160.
35.	Wang T, Luo Q, Li Y, et al. (2014) Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: A meta-analysis of randomized and non randomized controlled trials. <i>Plos One</i> 9(1):e84484.
36.	Wang, J. H., Wang, C. C., Hung, C. H., et al. (2012). Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> , 56(2), 412–418.
37.	Wang, Z. L., Liang, P., Dong, B. W., et al. (2008). Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: A retrospective study. <i>Journal of Gastrointestinal Surgery</i> , 12(2), 327–337.
38.	Ward E, Sherif A, O'Neill S, et al. (2021). Clinical outcomes of ablation compared with resection for single hepatocellular carcinoma lesions, as a primary treatment of bridging to liver transplantation: a retrospective comparative study. <i>Annals of transplantation</i> 26:e931980.
39.	Xia Y, Li J, Liu G, et al. (2020) Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma. A randomized clinical trial. <i>JAMA Oncol.</i> 6(2):255-63.
40.	Xu J, Zhao Y. (2015) Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. <i>Int J Clin Exp Pathol.</i> 8(9):11665-9.

41.	Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. (2018) Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. Systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Radiology</i> 287(2):461-72.
42.	Xuan, D., Wen, W., Xu, Det al. (2021). Survival comparison between radiofrequency ablation and surgical resection for patients with small hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> , 100(7), e24585.
43.	Yang D, Zhuang B, Wang Y, et al. (2020). Radiofrequency ablation versus hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. <i>BMC Gastroenterol.</i> 27;20(1):402.
44.	Yang, Y., Yu, H., Tan, X., et al. (2021). Liver resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Hyperthermia</i> , 38(1), 875–886.
45.	Yim SY, Seo YS, Jung CH, et al. (2014). The management and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: What has changed during 20 years? <i>Hepatology AASLD Abstracts</i>
46.	Yin Z, Jin H, Ma T, et al. (2018) A meta-analysis of long-term survival outcomes between surgical resection and radiofrequency ablation in patients with single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm (BCLC very stage). <i>Int J Surg.</i> 56:61-7.
47.	Zhang E-L, Yang F, Wu Z-B, et al. (2016) Therapeutic efficacy of percutaneous microwave coagulation versus liver resection for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with Child-Pugh A cirrhosis. <i>Eur J Surg Oncol.</i> 42(5):690-7.
48.	Zhou, Y., Zhao, Y., Li, B., et al. (2010). Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. <i>BMC Gastroenterology</i> , 10:78.
49.	Zhu, F., Chang, Q., Duan, S., & Leng, W. (2021). Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 100(1): e23678.

APPENDICE C
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q3

QUESITO 3

Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica è indicata rispetto alla chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)?

POPOLAZIONE:	Pazienti con cirrosi epatica compensata e HCC multinodulare
INTERVENTO:	Resezione epatica
CONFRONTO:	TACE
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale ad 1 – 3 – 5 anni di follow-up; Sopravvivenza libera da malattia ad 1 – 3 – 5 anni di follow-up; Complicanze maggiori; Ogni complicanza.
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	POPOLAZIONE
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Golfieri ASSENTI: Cillo, Giannini, Daniele, Piscaglia

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>Circa il 35-40% degli HCC risulta multinodulare alla diagnosi (1,2). Il termine multinodulare include quadri estremamente eterogenei, dalla malattia oligonodulare (2 o 3 noduli) a quella miliare diffusa, che richiedono trattamenti diversi. Sono state avanzate alcune proposte di classificazione degli HCC multinodulari (3-7) che, tuttavia, non hanno ancora trovato una corrispondenza con indicazioni terapeutiche condivise.</p> <p>Le linee guida EASL e AASLD escludono un ruolo della chirurgia per i pazienti con HCC multinodulare in quando raccomandano la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) come trattamento di prima istanza nei pazienti non candidabili a trapianto di fegato o termoablazione percutanea (8,9). Questo ruolo della chirurgia resettiva nell'HCC multinodulare, in particolare per i pazienti con 2-3 noduli, non è però condiviso dalle linee guida orientali (10,11) e dalle raccomandazioni multisocietarie italiane (12) ed è in parte contraddetta dalla pratica clinica di centri esperti in</p>	

	<p>chirurgia epatica (1,2,13-16).</p> <p>La definizione del ruolo della chirurgia nei pazienti con HCC multifocale e buona funzionalità epatica è di primaria importanza in quanto può determinare l'accesso ad un trattamento potenzialmente curativo – la chirurgia – di pazienti altrimenti candidati ad un trattamento palliativo – la TACE. Ovviamente la scelta del trattamento deve combinare la minimizzazione dei rischi peri-procedura con la massimizzazione dei benefici prognostici in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia.</p>	
--	--	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 11 maggio 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola alle SR. La strategia di ricerca ha identificato 676 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 40 studi come potenzialmente eleggibili, 39 sono stati esclusi.</p> <p>È stata selezionata la revisione sistematica (RS) (Jia 2021) che è stata utilizzata solo come fonte di referenze. Successivamente, è stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dal 1° gennaio 2018 al 19 novembre 2021, senza restrizioni di lingua, limitandola agli studi osservazionali. È stato anche chiesto al Panel di esperti di indicare eventuali altri studi pertinenti.</p> <p>Attraverso questi processi sono stati individuati come potenzialmente includibili e letti in full-text 19 studi primari, di cui 10 sono stati esclusi. Sono stati inclusi gli studi in cui almeno il 75% dei soggetti aveva un solo nodulo. Per gli studi osservazionali, sono stati inclusi soltanto gli studi che riportavano analisi aggiustata con Propensity Score. In questa analisi sono stati inclusi un RCT (17) e 8 studi osservazionali (1;18-24). Nell'unico RCT considerato sono stati arruolati 173 pazienti di età media pari a 53 anni; il 93% del campione era composto da maschi; il 97% del totale era in Class A di Child-Pugh, il 59% aveva due noduli, il 29.5% aveva 3 noduli e l'11% aveva 4-5 noduli.</p> <p>Gli studi osservazionali includono un totale di 5015 pazienti. L'età media varia dal 51 a 70 anni. La percentuale di maschi varia da 74.5% a 94.5%. Tre studi riportano una percentuale di soggetti con 2 noduli che varia dal 53% al 85%; 3 studi riportano la percentuale di soggetti con un numero di noduli ≤3 che varia dal 40% al 91%. Uno studio riporta un numero medio di noduli nel campione di 2.5</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 15%;">Outcomes</th> <th style="width: 20%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th style="width: 15%;">No of participants (studies)</th> <th style="width: 15%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="width: 25%;">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th></th> <th>Risk with TACE</th> <th>Risk with La resezione epatica</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>survived 1 year</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>RR 1.47</td> <td>173</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with TACE	Risk with La resezione epatica				survived 1 year	Study population		RR 1.47	173	⊕⊕⊕○	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments															
	Risk with TACE	Risk with La resezione epatica																		
survived 1 year	Study population		RR 1.47	173	⊕⊕⊕○															

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

follow-up: mean 1 years	52 per 100	76 per 100 (60 to 96)	(1.16 to 1.86)	(1 RCT) ¹	Moderate ^a	
survived 3 years follow-up: mean 3 years	Study population		RR 1.8 (1.3 to 2.5)	173 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Low ^b	
	35 per 100	64 per 100 (46 to 88)				
survived 5 years follow-up: mean 5 years	Study population		RR 2.90 (1.75 to 4.79)	173 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Low ^b	
	18 per 100	51 per 100 (31 to 85)				
survived 1 year follow-up: mean 1 years	Study population		RR 1.12 (1.08 to 1.16)	2511 (5 observational studies)	⊕⊕○○ Low	
	788 per 1.000	883 per 1.000 (852 to 915)				
survived 3 years follow-up: mean 3 years	Study population		RR 1.59 (1.31 to 1.92)	2775 (6 observational studies)	⊕⊕○○ Low	
	337 per 1.000	536 per 1.000 (442 to 648)				
survived 5 years follow-up: mean 5 years	Study population		RR 1.70 (1.41 to 2.04)	4875 (7 observational studies)	⊕⊕○○ Low	
	314 per 1.000	534 per 1.000 (443 to 641)				
disease free survived 5 years follow-up: mean 5 years	Study population		RR 2.27 (0.57 to 9.12)	2240 (2 observational studies)	⊕⊕○○ Low	
	219 per 1.000	497 per 1.000 (125 to 1.000)				
	257 per 1.000	290 per 1.000 (210 to 398)				

	<p>1. Lei Yin, Hui Li,Ai-Jun Li,Wan Yee Lau,Ze-ya Pan,Eric C.H. Lai,Meng-chao Wu,Wei-Ping Zhou. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinomas beyond Milan criteria: A RCT. Journal of Hepatology; 2014.</p> <p>a. abbassato 1 livello per imprecisione: meno di 200 eventi b. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi c. abbassato di un livello per imprecisione: i CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 11 maggio 2021, senza limitazioni di lingua ma limitandola alle SR. La strategia di ricerca ha identificato 676 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 40 studi come potenzialmente eleggibili, 39 sono stati esclusi.</p> <p>È stata selezionata la revisione sistematica (RS) (Jia 2021) che è stata utilizzata solo come fonte di referenze. Successivamente, è stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dal 1° gennaio 2018 al 19 novembre 2021, senza restrizioni di lingua, limitandola agli studi osservazionali. È stato anche chiesto al Panel di esperti di indicare eventuali altri studi pertinenti.</p> <p>Attraverso questi processi sono stati individuati come potenzialmente includibili e letti in full-text 19 studi primari, di cui 10 sono stati esclusi. Sono stati inclusi gli studi in cui almeno il 75% dei soggetti aveva un solo nodulo. Per gli studi osservazionali, sono stati inclusi soltanto gli studi che riportavano analisi aggiustata con Propensity Score.</p> <p>In questa analisi sono stati inclusi un RCT (1) e 8 studi osservazionali. Nell'unico RCT considerato sono stati arruolati 173 pazienti di età media pari a 53 anni; il 93% del campione era composto da maschi; il 97% del totale era in Class A di Child-Pugh, il 59% aveva due noduli, il 29.5% aveva 3 noduli e l'11% aveva 4-5 noduli.</p> <p>Gli studi osservazionali includono un totale di 5015 pazienti. L'età media varia dal 51 a 70 anni. La percentuale di maschi varia da 74.5% a 94.5%. Tre studi riportano una percentuale di soggetti con 2 noduli che varia dal 53% al 85%; 3 studi riportano la percentuale di soggetti con un numero di noduli ≤3 che varia dal 40% al 91%. Uno studio riporta un numero medio di noduli nel campione di 2.5</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects¹ (95% CI)</th> <th>Relative effect</th> <th>Nº of participants</th> <th>Certainty of the evidence</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects ¹ (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the evidence	Comments							
Outcomes	Anticipated absolute effects ¹ (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the evidence	Comments									

	Risk with TACE	Risk with La resezione epatica	(95% CI)	(studies)	(GRADE)	
major complications follow-up: mean 1 months	Study population 68 per 1.000	120 per 1.000 (40 to 357)	RR 1.77 (0.59 to 5.28)	1588 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a	
any complication follow-up: mean 1 months	Study population 257 per 1.000	290 per 1.000 (210 to 398)	RR 1.13 (0.82 to 1.55)	1399 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	
<p>a. abbassato 1 livello per imprecisione: meno di 200 eventi b. abbassato di un livello per imprecisione: i CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni</p>						
Qualità delle prove						
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza globale delle prove è stata ritenuta BASSA in quanto derivante da studi osservazionali oppure da RCT con stime imprecise.					

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o Importante incertezza o variabilità</p> <p>o Possibile importante incertezza o variabilità</p> <p>o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</p> <p>● Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti valori e preferenze dei pazienti.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione un sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%).</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (chirurgia), in quanto garantisce una migliore sopravvivenza globale a tutti gli intervalli di tempo analizzati, offrendo quindi un beneficio che indubbiamente supera la tendenza ad un incremento di complicanze maggiori post-trattamento.</p>	
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo eliminazione dei duplicati.</p> <p>Uno studio sulle risorse effettuato in Canada è stato incluso (38).</p> <p>Tabella 1: Costi degli interventi e risorse in dollari canadesi*</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<i>Risorsa</i>	<i>Costo iniziale*</i>
Visite ambulatoriali	1,889 (1,665 – 2,112)
Viste in pronto soccorso	87 (71 - 102)
Farmaci	32 (27 - 37)
Home care	30 (19 - 40)
Continuità di cura	-24 (-50 - 3)
Cure a lungo termine	-25 (-38 - -12)
Resezione chirurgica	7,337 (5,455 – 9,219)
Radio frequency ablation (RFA)	1,684 (717 – 2,652)

Per i prezzi costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	REVERSAL	N. Importo del rimborso
	Visita per patologia oncologica	200 €
	Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero	350 €
	RX torace (due proiezioni)	40 €
	TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €
	Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie	4.700 €
	Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie	5.500 €
	Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)	3.500 €

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La valutazione economica è direttamente applicabile al contesto italiano e ai pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC multinodulare; i dati di efficacia però si riferiscono a studi ad alto rischio di selection, performance e detection bias.</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata, di conseguenza BASSA.</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane library fino al 01/06/2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 298 record dopo eliminazione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Nonostante l'assenza di letteratura disponibile, il panel, sulla base dei dati di efficacia e costi disponibili e alla luce dei valori e preferenze espressi dai pazienti, ha espresso un giudizio complessivo probabilmente a favore della resezione epatica.</p>
<h3>Equità</h3> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ● Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'equità.</p>	<p>Il panel ritiene che la raccomandazione probabilmente non abbia impatto sull'equità del sistema sanitario in quanto la distribuzione dei centri chirurgici sul territorio italiano garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti e l'intervento chirurgico ha costi trascurabili rispetto alla terapia sistemica.</p>
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti l'accettabilità.</p>	<p>Il panel ritiene che l'accettabilità dell'intervento di resezione derivi da una maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine riportato da diversi studi osservazionali.</p>
<h3>Fattibilità</h3> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 487 records dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 10 lavori ma nessuno di questi conteneva informazioni riguardanti la fattibilità.</p>	<p>L'intervento è stato giudicato fattibile in quanto si tratta di un intervento che viene eseguito in numerosi reparti di chirurgia addominale con sufficiente clinical competence distribuiti su tutto il territorio nazionale.</p>

REFERENZE

1. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: A Japanese nationwide survey. *Ann Surg.* 2020;272: 145-154.
2. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451.
3. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012;32:348–359.
4. Ha Y, Shim JH, Kim SO, et al. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B subclassification by survival analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:787–793.
5. Kim JH, Shim JH, Lee HC, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver Int.* 2017; 37:1861–1868.
6. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Prognosis of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinomas based on the Child-Pugh score: subclassifying the intermediate stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage B). *Jpn J Radiol.* 2014; 32: 644–649.
7. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified Bolondi's subclassification (Kinki criteria). *Dig Dis.* 2015;33:751–758.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68:723-750.
10. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
11. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45.
12. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
13. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, et al. [Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, transarterial chemoembolization, and ablation.](#) *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.
14. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-1916.
15. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257:929-937.
16. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:617-624.
17. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol.* 2014;61(1):82-8.
18. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(2):329-40.
19. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. *Cancer Sci.* 2017;108(7):1414-1420.
20. Chen S, Jin H, Dai Z, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2019;8(4):1530-1539.
21. Lin CW, Chen YS, Lo GH, et al. Comparison of overall survival on surgical resection versus transarterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;10;20(1):99.
22. Peng Y, Liu F, Xu H, et al. Is laparoscopic liver resection suitable for selected patients with BCLC stage B HCC? A propensity score-matched analysis. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):595-602.
23. Oh JH, Sinn DH, Choi GS, et al. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Ann Surg Treat Res.* 2020;99(4):238-246.
24. Lu L, Zheng P, Wu Z, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A Cohort Study. *Front Oncol.* 2021;11:618937.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel **raccomanda** la resezione epatica rispetto alla TACE in pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare

Giustificazione

Il panel ritiene di poter formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento di resezione nonostante la certezza complessiva delle prove sia bassa in quanto l'esito di sopravvivenza a 1-3 e 5 anni, di importanza critica, è a favore dell'intervento di resezione con dati derivanti da uno studio randomizzato e confermati da numerosi studi osservazionali

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

Ricerca revisioni sistematiche

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 maggio 2021)

((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract])))) AND (((('Liver Cirrhosis'[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cirrhosis'[Title/Abstract] OR 'Liver Cirrhosis'[Title/Abstract]) OR ('Liver Fibrosis'[Title/Abstract]))) AND (('Hepatectomy'[Mesh]) OR 'surgical resection'[Title/Abstract] OR 'hepatic resection'[Title/Abstract] OR 'laparoscopic hepatic resection'[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR hepatectomy[Title/Abstract] OR 'laparoscopic hepatectomy'[Title/Abstract] OR 'liver surgery'[Title/Abstract] OR Hepatectomies[Title/Abstract]))) OR (('Chemoembolization, Therapeutic'[Mesh]) OR (Chemoembolization[Title/Abstract] OR 'transcatheter arterial chemoembolization'[Title/Abstract] OR 'transarterial chemoembolization'[Title/Abstract]))) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR 'Meta-Analysis'[Publication Type]) OR 'meta-analysis[Title] OR systematic review'[Title] OR 'meta analy*[Title] OR 'metaanaly*[Title] OR 'Meta-Analysis'[Title])) OR ('systematic literature review'[Title])) OR ('systematic review'[Title/Abstract]))

Embase (Embase.com) (1974 a 11 maggio 2021)

#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) AND ('liver cirrhosis'/exp/mj)
#2 (('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver') AND (cirrhosis OR 'hepatic cirrhosis' OR 'liver cirrhosis' OR 'liver fibrosis'):ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 ('partial hepatectomy'/exp/mj OR 'chemoembolization'/exp/mj) OR ('surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies:ti,ab) OR (chemoembolization OR 'transcatheter arterial chemoembolization' OR 'transarterial chemoembolization':ti,ab)
#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 5) in the Cochrane Library (searched a maggio 2022)

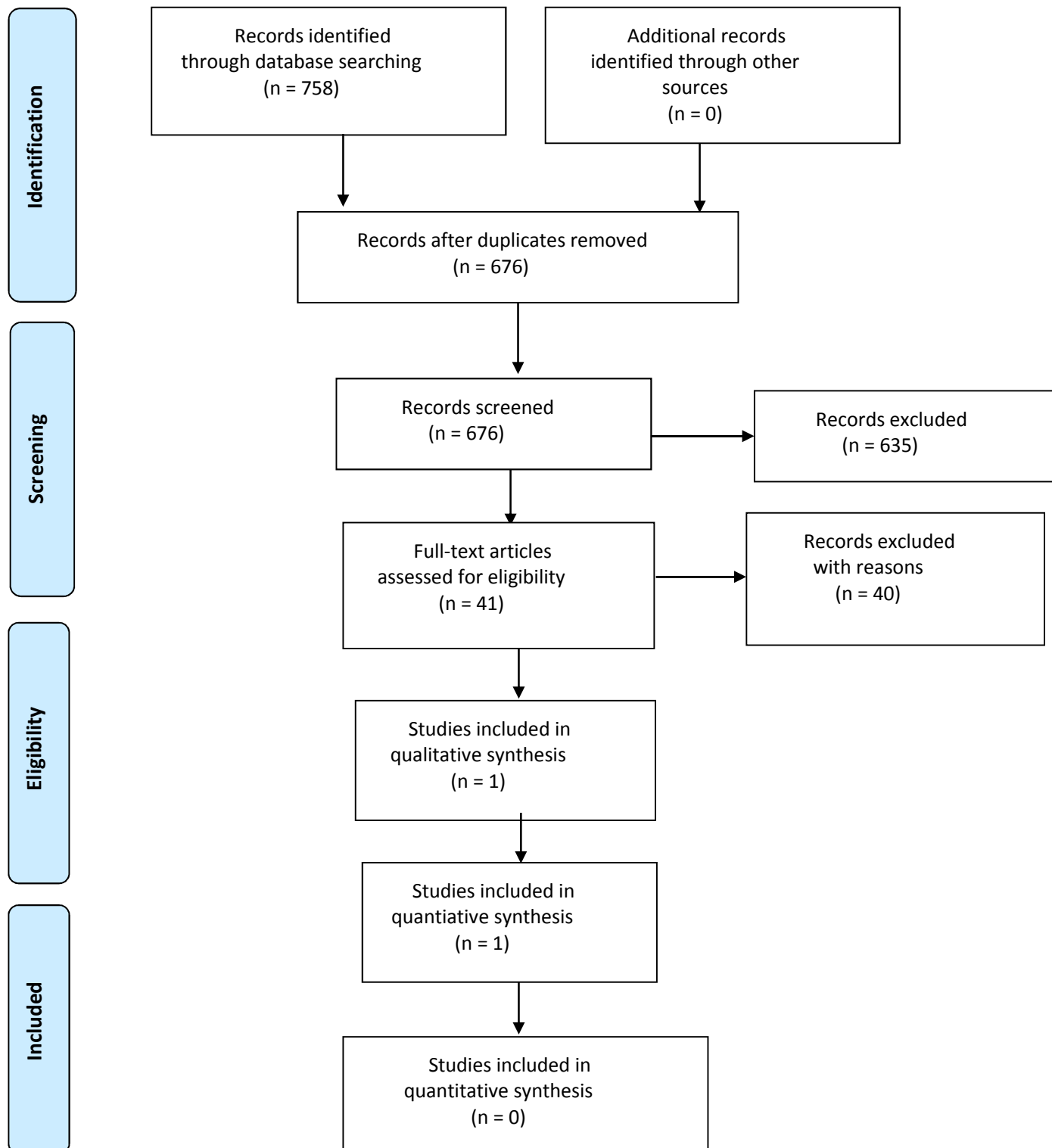
#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- #5 MeSH descriptor: [Hepatectomy] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees
- #7 ('surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies):ti,ab,kw
- #8 (chemoembolization OR 'transcatheter arterial chemoembolization' OR 'transarterial chemoembolization'):ti,ab,kw
- #9 {OR #5-#8}
- #10 #4 AND #9



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica migliora la sopravvivenza rispetto alla TACE?



Elenco studi esclusi

1	Chen, J., Huang, J., Chen, Met al. (2017). Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion : a meta-analysis of 1683 patients, J Cancer. 25;8(15):2984-2991
2	Chen, S., Jin, H., Li, B., et al. (2019). Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate - stage hepatocellular carcinoma. Cancer Med. 8(4):1530-39.
3	Cho, Y. K., Rhim, H., & Noh, S. (2011). Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: A systematic review. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 26(9), 1354–1360.
4	Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., et al. (2013). Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology, 19(26), 4106–4118.
5	Dong, W., Zhang, T., Wang, Z., et al. (2014). Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments : A meta-analysis, World Gastroenterol. 20(29), 10174–82.
6	Duan, C., Liu, M., Zhang, Z., et al. (2013). Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. World Journal of Surgical Oncology, 11(1), 1.
7	El-koubani, O., Mccann, M., & Christmas, D. (2019). Radiofrequency-Assisted Liver Resection Versus Clamp-Crush Liver Resection : Protocol for an Updated Meta-Analysis and Systematic Review. JMIR Res Protoc. 20;8(8):e13437.
8	Gu, L., Liu, H., Fan, L., et al. (2014). Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma : a meta analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 140(2):199–210.
9	Gurusamy, K. S., Tsochatzis, E., Thorburn, D., et al. (2015). Management of people with early or very early stage hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(4).
10	Huang P, Lee P, Tsang Y, et al. (2005). Percutaneous Ethanol Injection Versus Surgical Resection for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg. (7), 36–42.
11	Huo, Y. R., Chan M, Chan C. (2020). Resection Plus Post-operative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Compared with Resection Alone for Hepatocellular Carcinoma : A Systematic Review and Meta- analysis. CardioVascular and Interventional Radiology, 43(4), 572–586.
12	Hyun M, Kim, J. H., Lee, C. U et al. (2018). Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. Hepatology. 68(3), 977–993.
13	Jia, J. B., Zhang, D., Ludwig, J. M., et al. (2017). Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh A liver cirrhosis: a meta-analysis. Clinical Radiology, 72(12), 1066–1075.
14	Jin S, Tan S, Peng W, et al. (2020) Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. World journal of Surgical Oncology.

	18:199
15	Kagawa T, Koizumi J, Kojima SI, et al. (2010). Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiofrequency Ablation Therapy for Early Stage Hepatocellular Carcinoma, <i>Cancer</i> 116(15):3638-44.
16	Kapitanov, T., Neumann, U. P., Schmeding, M. (2015). Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis : Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolization — A Meta-Analysis, <i>Gastroenterol Res Pract.</i> 2015:696120.
17	Labgaa, I., Taffé, P., Martin, D., et al. (2020). Comparison of Partial Hepatectomy and Transarterial Chemoembolization in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma : A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Liver Cancer</i> 9(2):138-147.
18	Li, J. K., Liu, X. H., Cui, H., et al. (2020). Radiofrequency ablation vs. Surgical resection for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , 12(1), 15–22.
19	Li, X., Wu, Y. S., Chen, D., et al. (2019). Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Management and Research</i> , 11, 5711–5724.
20	Liang L, Xing H,Zhang H,et al. (2018) Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>HPB (Oxford)</i> 20(2):110-9.
21	Liu W, Zhou JG, Sun Y, et al. (2015) Hepatic resection improved the long-term survival of patients with bclc stage b hepatocellular carcinoma in asia: a systematic review and meta-analysis. <i>J Gastrointest Surg.</i> 19(7):1271-80.
22	Lu X, Li Z, Liu Y, et al. (2020) The Long-Term Efficacy of Radiofrequency Ablation Versus Laparoscopic Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma in East Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Iran Red Crescent Med J.</i> 22(7):e102876
23	Park, E. K., Kim, H. J., Kim, C. Y., et al (2014). A comparison between surgical resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Annals of Surgical Treatment and Research</i> , 87(2), 72–80.
24	Qi, X., Liu, L., Wang, D., et al . (2015) Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma : A systematic review and Study selection, <i>Oncotarget</i> 3;6(34):36838-59.
25	Ryu, T., Takami, Y., Wada, Y., et al. (2021). Combined hepatectomy and microwave ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: Long-term outcomes and prognostic factors. <i>Asian Journal of Surgery</i> , 44(1), 186–191.
26	Shen, A., Liu, M., Zheng, D., et al. (2020). Adjuvant transarterial chemoembolization after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion : A systematic review and meta-analysis. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> , 44(2), 142–154.
27	Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. (2014) Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 29(7):1500-7

28	Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the milan criteria a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Surg</i> 2021;273:656–66.
29	Singal, A. G., Pillai, A., & Tiro, J. (2014). Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. <i>PLoS Medicine</i> , 11(4).
30	Takami Y, Ryu T, Wada Y, et al. (2013) Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci.</i> 20(3):332-41.
31	Tian X, Dai, Y, Wang D, et al. (2015). Transarterial chemoembolization versus hepatic resection in hepatocellular carcinoma treatment : a meta-analysis, <i>Drug Des Devel Therap</i> 10:9:4431–40.
32	Trevisani F, Notariis F, Rossi C, et al. (2001). Randomized Control Trials on Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Is There Room for New Studies ?, <i>J Clin Gastroenterol.</i> 32(5), 383–389.
33	Wang T, Luo Q, Li Y, et al. (2014) Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: A meta-analysis of randomized and non randomized controlled trials. <i>Plos One</i> 2014;9(1):e84484.
34	Wang, J. H., Wang, C. C., Hung, C. H., et al. (2012). Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> , 56(2), 412–418.
35	Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. (2018) Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. Systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and tiral sequential anlysis. <i>Radiology.</i> 287(2):461-72.
36	Xu J, Zhao Y. (2015) Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. <i>Int J Clin Exp Pathol.;</i> 8(9):11665-9
37	Xuan, D., Wen, W., Xu, D., & Jin, T. (2021). Survival comparison between radiofrequency ablation and surgical resection for patients with small hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> , 100(7), e24585.
38	Yang, H., Nong, W., Zhang, Y., et al. (2016). The efficacy of surgery and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus, <i>ANZ Surgerty</i> 9(3), 5969–77.
39	Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, et al. (2014) Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. <i>J Hepatol.;</i> 61(1):82-8
40	Zhou, Y., Zhao, Y., Li, B, et al. (2010). Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. <i>BMC Gastroenterology</i> , 9;10:78.

Ricerca studi non randomizzati

MEDLINE (PubMed) (1 gennaio 2018 a 19 novembre 2021)

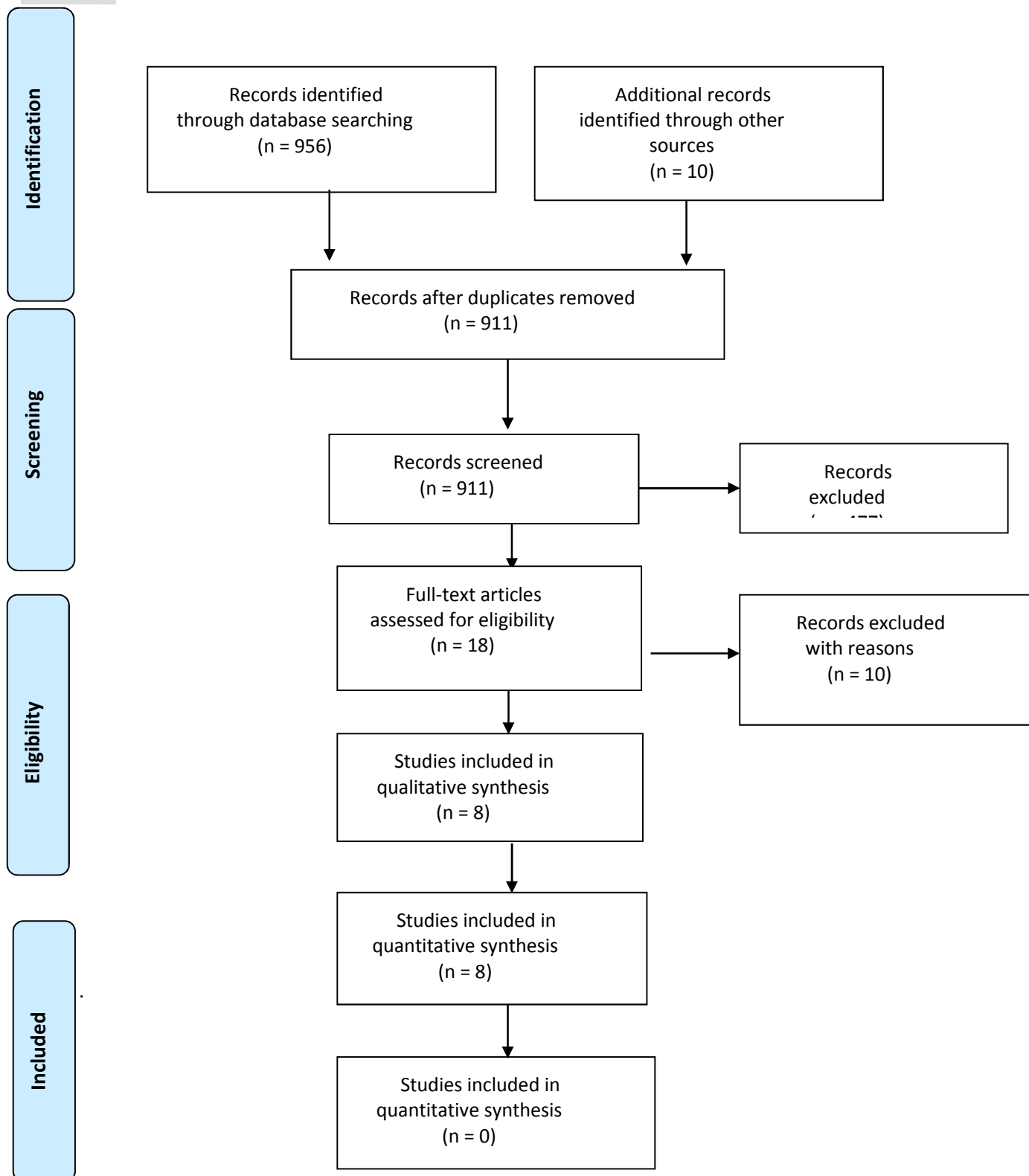
```
((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR ((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) ) OR ("small hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "early hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "early-stage hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "single hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "single small hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "primary hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (((("Liver Cirrhosis"[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract] OR "Hepatic Cirrhosis"[Title/Abstract] OR "Liver Cirrhosis"[Title/Abstract] ) OR ("Liver Fibrosis"[Title/Abstract]))) AND (((("Catheter Ablation"[Mesh]) OR "Hepatectomy"[Mesh]) OR ("local ablative therapy" [Title/Abstract] OR "Radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "percutaneous radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract] OR "hepatic resection"[Title/Abstract] OR "Laparoscopic ablation therapies"[Title/Abstract] OR "laparoscopic hepatic resection"[Title/Abstract] OR ablation[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR hepatectomy[Title/Abstract] OR "laparoscopic hepatectomy"[Title/Abstract] OR "liver surgery"[Title/Abstract] OR Hepatectomies[Title/Abstract]))) AND ((("Cohort Studies"[Mesh]) OR "Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((Cohort [Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract]) AND (study[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))) NOT (Registry[Title] OR "case control"[Title])
```

Embase (Embase.com) (1 gennaio 2018 a 19 novembre 2021)

```
#1 'liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj  
#2 'liver cirrhosis'/exp/mj  
#3 'hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'small hepatocellular carcinoma*' OR 'early hepatocellular carcinoma*' OR 'early-stage hepatocellular carcinoma*' OR 'single hepatocellular carcinoma*' OR 'single small hepatocellular carcinoma*' OR 'primary hepatocellular carcinoma':ti,ab  
#4 #1 OR #3  
#5 cirrhosis OR 'hepatic cirrhosis' OR 'liver cirrhosis' OR 'liver fibrosis':ti,ab  
#6 #2 OR #5  
#7 #4 AND #6  
#8 'catheter ablation'/exp/mj OR 'partial hepatectomy'/exp/mj  
#9 'local ablative therapy' OR 'radiofrequency ablation' OR 'percutaneous radiofrequency ablation' OR 'surgical resection' OR 'hepatic resection' OR 'laparoscopic ablation therapies' OR 'laparoscopic hepatic resection' OR ablation OR resection OR surgery OR hepatectomy OR 'laparoscopic hepatectomy' OR 'liver surgery' OR hepatectomies:ti,ab  
#10 #8 OR #9  
#11 #7 AND #10  
#12 'observational study'/exp/mj  
#13 'prospective study'/exp/mj OR 'retrospective study'/exp/mj  
#14 #12 OR #13  
#15 (observational OR cohort OR prospective OR retrospective) AND next AND study OR studies  
#16 #14 OR #15  
#17 #11 AND #16  
#18 #17 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
```



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici con buona funzione epatica e HCC multinodulare, la resezione epatica migliora la sopravvivenza rispetto alla TACE?



Elenco studi esclusi

1.	Chen YS, Hsieh PM, Lin HY, et al. (2021). Surgical resection significantly promotes the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. <i>BMC Gastroenterol.</i> 14;21(1):220.
2.	Jianyong, L., Lunan, Y., Wentao, W., Yong, Z., Bo, L., Tianfu, W., Mingqing, X., & Jiaying, Y. (2014). Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma: Transarterial chemoembolization or hepatic resection? <i>Medicine (United States)</i> , 93(26), 1–9.
3.	Jin, Y. J., Lee, J. W., Choi, Y. J., et al. (2014). Surgery Versus Transarterial Chemoembolization for Solitary Large Hepatocellular Carcinoma of BCLC Stage A. <i>Journal of Gastrointestinal Surgery</i> , 18(3), 555–561.
4.	Kim, J. Y., Sinn, D. H., Gwak, G. Y., et al. (2016). Transarterial chemoembolization versus resection for intermediate-stage (BCLC B) hepatocellular carcinoma. <i>Clinical and Molecular Hepatology</i> , 22(2), 250–258.
5.	Lee, Y. Bin, Lee, D. H., et al. (2015). Comparison of transarterial chemoembolization and hepatic resection for large solitary hepatocellular carcinoma: A propensity score analysis. <i>Journal of Vascular and Interventional Radiology</i> , 26(5), 651–659.
6.	Lin, C. T., Hsu, K. F., Chen, T. W., et al. (2010). Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: Change for treatment of choice? <i>World Journal of Surgery</i> , 34(9), 2155–2161.
7.	Liu, W., Zou, R., Wang, C., et al. (2019). Microwave ablation versus resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity-score analysis. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> , 11, 1–13.
8.	Min YW, Lee JH, Gwak GY, et al. (2013). Long-term survival after surgical resection for huge hepatocellular carcinoma: Comparison with transarterial chemoembolization after propensity score matching. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 29(5):1043-8.
9.	Uhlig, J., Sellers, C. M., Stein, S. M., & Kim, H. S. (2019). Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. <i>European Radiology</i> , 29(5), 2679–2689.
10.	Zhou, S. L., Zhong, J. H., Ke, Y., Ma, L., You, X. M., & Li, L. Q. (2015). Efficacy of hepatic resection vs transarterial chemoembolization for solitary huge hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 21(32), 9630–9637.

APPENDICE D
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q4

QUESITO 4

Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica la resezione epatica è indicata rispetto alla terapia sistemica?

POPOLAZIONE:	Pazienti cirrotici con HCC e invasione vascolare
INTERVENTO:	Resezione epatica
CONFRONTO:	Terapia sistemica
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza ad 1 anno; Sopravvivenza ad un anno (trombosi della vena porta); Sopravvivenza ad un anno (qualsiasi tipo di trombosi); Sopravvivenza a 2 anni; Sopravvivenza a 3 anni; Sopravvivenza a 5 anni; Sopravvivenza a 7-8 anni; Sopravvivenza libera da malattia ad 1 anno; Sopravvivenza libera da malattia a 2 anni.
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	CONFLITTI: Cabibbo, Casadei-Gardini, Dadduzio, Rimassa, Trevisani. ASSENTI: Daniele, Dionisi, Giannini, Golfieri, Piscaglia, Romanini, Viganò.

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?









GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Approssimativamente il 10-15% dei pazienti con HCC presenta, alla diagnosi del tumore, un'invasione vascolare macroscopica (MVI), portale o sovra-epatica (1-3). La sopravvivenza mediana di questi pazienti è di 8-11 mesi (4,5). Le linee guida EASL e AASLD considerano la MVI una controindicazione alla resezione chirurgica, proponendo la terapia sistemica come unica opzione terapeutica (5,6). Le linee guida orientali (7,8) considerano invece la resezione epatica in pazienti selezionati, basandosi su numerosi studi che hanno dimostrato la fattibilità della chirurgia in presenza di MVI con tassi di mortalità postoperatoria (3-6%) e di sopravvivenza a 3 e 5 anni (17-49% e 10-39%, rispettivamente) accettabili (2,9-11). Analoghe conclusioni sono state raggiunte dalle raccomandazioni multisocietarie italiane (12). Questi pazienti sono frequentemente candidati ad un'epatectomia maggiore per ottenere la radicalità chirurgica (2,8), soprattutto in caso di trombosi dei vasi maggiori e, quindi, necessitano di un'accurata analisi della riserva funzionale epatica e del volume del fegato residuo alla resezione, al fine di limitare il rischio di insufficienza epatica postoperatoria.</p> <p>Esiste una chiara associazione tra la sede della MVI portale e la prognosi: più l'invasione è periferica, migliore è la prognosi (1,13). Sulla base di questo dato, l'invasione portale è stata suddivisa in 4 classi (1,13): Vp1, invasione dei rami segmentari o settoriali; Vp2, invasione del ramo portale destro o sinistro; Vp3, invasione estesa al tronco</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>portale; Vp4, invasione estesa alla vena mesenterica superiore. È stato riportato un vantaggio di sopravvivenza dopo chirurgia solo in presenza di MVI portale intraepatica (non in caso di MVI estesa al tronco portale) (2,14,15). Anche per la MVI delle vene sovra-epatiche è confermata l'associazione tra sede dell'invasione e prognosi: più vicina alle radici è l'invasione, migliore è la prognosi (1,10). È stata quindi proposta una stratificazione prognostica in 3 classi (1,10): Vv1/pHVTT, invasione delle sole radici delle vene sovra-epatiche; Vv2/mHVTT, invasione del tronco delle vene sovra-epatiche; Vv3/IVCTT, invasione estesa alla vena cava inferiore. Analogamente a quanto riportato per l'invasione portale, la chirurgia può offrire un beneficio di sopravvivenza nei pazienti con un'invasione vascolare intraepatica, ma non in quelli con MVI che si estende alla vena cava inferiore (10).</p> <p>Negli ultimi anni, la terapia sistemica per HCC ha compiuto notevoli progressi. A partire dall'introduzione del sorafenib (16), nuovi farmaci sono stati approvati con un'efficacia crescente. Questi risultati potrebbero aprire nuovi scenari nel confronto tra la chirurgia e la terapia sistemica per i pazienti con MVI, in particolare considerando le recenti evidenze in favore del trattamento con atezolizumab – bevacizumab (17).</p> <p>La definizione del ruolo della chirurgia nei pazienti con HCC e invasione vascolare intraepatica è di primaria importanza in quanto determina l'accesso ad un trattamento potenzialmente radicale – la chirurgia – di pazienti altrimenti candidati ad un trattamento palliativo – terapia sistemica. La scelta deve fondarsi sulla valutazione congiunta degli eventi avversi seri legati ai due trattamenti e del guadagno di sopravvivenza ottenuto grazie alla resezione rispetto alla terapia sistemica.</p>	
<h3>Effetti desiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variato ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua e di disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 3163 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inoltre considerati 12 studi proposti da due membri del panel esperti relativamente al quesito in oggetto. Sono stati valutati in full-text 63 studi come potenzialmente eleggibili, 59 sono stati esclusi.</p> <p>Per quanto riguarda gli studi osservazionali, sono stati considerati solo gli studi che effettuavano aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del propensity score.</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi osservazionali (18-21).</p> <p>Negli studi inclusi sono stati arruolati 1143 pazienti in totale di cui 618 trattati con resezione epatica e 525 con terapia sistemica. La terapia sistemica era il sorafenib in tre studi, non è indicato in uno studio, nel quale il reclutamento è avvenuto fra 2010 e 2017. L'età media era di 63,4 anni (2 studi), uno studio riporta che il 58% dei pazienti aveva più di 50 anni. Uno studio non riporta l'informazione. L'80.4% dei partecipanti erano maschi in tre studi, uno studio non riporta l'informazione. Due studi includono solo pazienti con invasione portale, nessuno studio include pazienti solo con invasione delle vene sovraepatiche e 2 studi includono pazienti con entrambi i tipi di invasione venosa. Uno studio (19) include anche pazienti senza invasione vascolare ma con ECOG-Performance Status>0. Le caratteristiche della popolazione aggiustata per Inverse Probability Weighting (IPW) non sono descritte. Questa sottopopolazione è più numerosa della popolazione descritta come inclusa.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia sistemica	Rischio con resezione epatica				
1 year survival	Popolazione in studio		RR 1.60 (1.12 a 2.29)	879 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	41 per 100	65 per 100 (46 a 93)				
1 year survival - PV thrombus	Popolazione in studio		RR 1.95 (1.69 a 2.25)	735 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	39 per 100	77 per 100 (66 a 88)				
1 year survival - any thrombus	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.88 a 1.65)	144 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^b	
	47 per 100	57 per 100 (42 a 78)				
2 years survival	Popolazione in studio		RR 1.64 (0.83 a 3.21)	144 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^c	
	15 per 100	25 per 100 (13 a 49)				
3 years survival	Popolazione in studio		RR 3.82 (2.92 a 5.00)	639 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	18 per 100	68 per 100 (52 a 89)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	5 years survivals	Popolazione in studio		RR 4.35 (3.14 a 6.03)	639 (1 studio osservazionale)	  Molto bassa ^a	
		13 per 100	56 per 100 (40 a 78)				
	7-8 years survival	Popolazione in studio		RR 3.14 (2.21 a 4.46)	264 (1 studio osservazionale)	  Molto bassa ^c	
		21 per 100	67 per 100 (47 a 95)				
1 year disease free survival	Popolazione in studio		RR 1.90 (0.95 a 3.80)	144 (1 studio osservazionale)	  Molto bassa ^b		
	14 per 100	26 per 100 (13 a 53)					
2 years disease free survival	Popolazione in studio		RR 2.00 (0.63 a 6.35)	144 (1 studio osservazionale)	  Molto bassa ^b		
	6 per 100	11 per 100 (3 a 35)					
<p>a. abbassato 1 livello per indirectness: uno studio include anche pazienti senza invasione vascolare, in % non descritta</p> <p>b. abbassato 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p> <p>c. abbassato 1 livello per imprecisione: meno di 200 eventi</p>							
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ● Variato ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua e di disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 3163 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inoltre considerati 12 studi proposti da due membri del panel esperti relativamente al quesito in oggetto. Sono stati valutati in full-text 63 studi come potenzialmente eleggibili, 59 sono stati esclusi.</p> <p>Per quanto riguarda gli studi osservazionali, sono stati considerati solo gli studi che effettuavano aggiustamento per fattori prognostici con il metodo del propensity score.</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi osservazionali (18-21).</p> <p>Negli studi inclusi sono stati arruolati 1143 pazienti in totale di cui 618 trattati con resezione epatica e 525 con terapia sistemica. La terapia sistemica era il sorafenib in tre studi, non è indicato in uno studio, nel quale il reclutamento è avvenuto fra 2010 e 2017. L'età media era di 63,4 anni (2 studi), uno studio riporta che il 58% dei pazienti aveva più di 50 anni. Uno studio non riporta l'informazione. L'80.4% dei partecipanti erano maschi in tre studi, uno studio non riporta l'informazione. Due studi includono solo pazienti con invasione portale, nessuno studio include pazienti solo con invasione delle vene sovraepatiche e 2 studi includono pazienti con entrambi i tipi di invasione venosa. Uno studio (19) include anche pazienti senza invasione vascolare ma con ECOG-Performance Status>0. Le caratteristiche della popolazione aggiustata per Inverse Probability Weighting (IPW) non sono descritte. Questa sottopopolazione è più numerosa della popolazione descritta come inclusa.</p> <p>Gli studi inclusi non hanno valutato gli eventi avversi dei trattamenti a confronto</p>	<p>Gli eventi avversi di due trattamenti così diversi sono anch'essi molto diversi e difficilmente confrontabili, sia per tipologia che per periodo di tempo nel quale si verificano. Mentre gli effetti indesiderabili della resezione chirurgica si verificano essenzialmente nel periodo post-operatorio e si identificano sostanzialmente con le complicanze dell'intervento, gli effetti indesiderabili del trattamento con sorafenib si identificano con gli effetti collaterali del farmaco e perdurano per tutta la durata del trattamento.</p> <p>Analizzando i dati riportati in alcuni studi osservazionali con casistiche numerose suggeriti dai membri del panel e limitando il confronto alla incidenza di eventi avversi seri, è stato osservato quanto segue: uno studio italiano retrospettivo multicentrico (22) su 2669 pazienti di età mediana 70 anni che avevano ricevuto resezione epatica (21.8% chirurgia maggiore e 42.2% resezione in laparoscopia) riporta una frequenza di complicanze di grado 3-4 del 7.7% (205/2669).</p> <p>Nello studio randomizzato contro placebo (16) su 297 pazienti del braccio sorafenib, età media 65 anni, la frequenza di eventi avversi seri è stata del 51.5% (153/297). Uno studio osservazionale prospettico multicentrico (23) su 788 pazienti di età media 66.7 anni trattati con sorafenib riporta una frequenza di venti avversi di grado 3-4 del 19.8% (156/788). Uno studio multicentrico italiano su 296 pazienti di età media 67 anni trattati con sorafenib (24) riporta una frequenza di eventi avversi di grado 3-4 del 44.9% (133/296). Infine, uno studio internazionale multicentrico (25) che ha coinvolto 39 paesi su 3202 pazienti di età media 62 anni trattati con sorafenib, la percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 33.44%. (1071/3202).</p>
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove che deriva dagli studi osservazionali è MOLTO BASSA per tutti gli esiti considerati in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per imprecisione della stima o per indirectness</p>	
<h3>Valori</h3> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 1222 records. Sono stati acquisiti in extenso 9 studi tutti ritenuti non includibili.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione un sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%).</p>	
<h3>Bilancio degli effetti</h3> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (chirurgia), in quanto quest'ultimo garantisce una migliore sopravvivenza globale a tutti gli intervalli di tempo analizzati e, pur in assenza di confronti diretti, ha un numero inferiore di eventi avversi seri.</p>																			
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase, Cochrane library fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 352 record dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna evidenza rilevante è stata trovata in letteratura.</p> <p>Per i costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021 e Gazzetta Ufficiale.</p> <table border="1" data-bbox="533 863 1473 1393"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">REVERSAL</th> <th style="text-align: right;">Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita per patologia oncologica</td> <td style="text-align: right;">200 €</td> </tr> <tr> <td>Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero</td> <td style="text-align: right;">350 €</td> </tr> <tr> <td>RX torace (due proiezioni)</td> <td style="text-align: right;">40 €</td> </tr> <tr> <td>TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)</td> <td style="text-align: right;">140 €</td> </tr> <tr> <td>Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie</td> <td style="text-align: right;">4.700 €</td> </tr> <tr> <td>Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie</td> <td style="text-align: right;">5.500 €</td> </tr> <tr> <td>Epatectomia totale (Resezioni epatiche maggiori) con eventuali linfadenectomie</td> <td style="text-align: right;">9.000 €</td> </tr> <tr> <td>Nexavar 112 Cpr Riv 200 mg – Sorafenib Tosilato (Classe H)</td> <td style="text-align: right;">prezzo ex factory (IVA esclusa): 2.432,86 €</td> </tr> </tbody> </table>	REVERSAL	Importo del rimborso	Visita per patologia oncologica	200 €	Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero	350 €	RX torace (due proiezioni)	40 €	TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €	Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie	4.700 €	Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie	5.500 €	Epatectomia totale (Resezioni epatiche maggiori) con eventuali linfadenectomie	9.000 €	Nexavar 112 Cpr Riv 200 mg – Sorafenib Tosilato (Classe H)	prezzo ex factory (IVA esclusa): 2.432,86 €	
REVERSAL	Importo del rimborso																			
Visita per patologia oncologica	200 €																			
Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero	350 €																			
RX torace (due proiezioni)	40 €																			
TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €																			
Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie	4.700 €																			
Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie	5.500 €																			
Epatectomia totale (Resezioni epatiche maggiori) con eventuali linfadenectomie	9.000 €																			
Nexavar 112 Cpr Riv 200 mg – Sorafenib Tosilato (Classe H)	prezzo ex factory (IVA esclusa): 2.432,86 €																			

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase, Cochrane library fino al 13 gennaio 2022, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 352 record dopo rimozione dei duplicati. Nessuno studio incluso.	Nonostante l'assenza di letteratura disponibile, il panel ha espresso un giudizio complessivo a favore dell'intervento (resezione) rispetto alla terapia sistemica con sorafenib, sulla base dei dati di efficacia (migliore sopravvivenza globale e minore tasso di eventi avversi seri), dei costi (differenza trascurabile) e dei valori e preferenze espressi dai pazienti.

Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 1222 records. Sono stati acquisiti in extenso 9 studi tutti ritenuti non includibili.</p>	<p>Il panel ritiene che la raccomandazione probabilmente non abbia impatto sull'equità del sistema sanitario in quanto la distribuzione dei centri chirurgici sul territorio italiano garantisce un adeguato accesso al trattamento (resezione epatica) a tutti i pazienti</p>
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 1222 records. Sono stati acquisiti in extenso 9 studi tutti ritenuti non includibili. incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che l'accettabilità dell'intervento di resezione derivi da una maggiore sopravvivenza a medio e lungo termine riportata dagli studi osservazionali disponibili, a fronte di un tasso inferiore di eventi avversi seri.</p>
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 giugno 2021. A gennaio 2022 è stato fatto un aggiornamento di tale ricerca interrogando gli stessi database. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 1222 records. Sono stati acquisiti in extenso 9 studi tutti ritenuti non includibili.</p>	<p>L'intervento è stato giudicato fattibile in quanto si tratta di un intervento che viene eseguito in numerosi reparti di chirurgia addominale con adeguata competenza e distribuiti su tutto il territorio nazionale.</p>

REFERENZE

1. Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepato Res* 2007; 37: 676-691.
2. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016;65:938-943.
3. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62: 440-451.
4. Giannini EG, Bucci L, Garuti F, et al; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice. *Hepatology* 2018; 67: 1784-1796.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68:723-750.
7. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
8. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepato Res*. 2015;45.
9. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:195-208.
10. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol*. 2014;61:583-588.
11. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013;257:929-937.
12. Raccomandazioni Multisocietarie Italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma. https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf
13. Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2073-2080.
14. Zheng N, Wei X, Zhang D, Chai W, et al. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Medicine* 2016;95:e3959.
15. Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis. *Medicine* 2016;95:e3015.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905.
18. Mei J, Li SH, Wang QX, et al. Resection vs. sorafenib for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a real world, propensity score matched analytic study. *Front Oncol*. 2020;10:573.
19. Famularo S, Donadon M, Cipriani F, et al. Hepatectomy versus sorafenib in advanced nonmetastatic hepatocellular carcinoma: a real-life multicentric weighted comparison. *Ann Surg*. 2022;275(4):743-752.
20. Govalan R, Lauzon M, Luu M, et al. Comparison of surgical resection and systemic treatment for hepatocellular carcinoma with vascular invasion: national cancer database analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(5):407-418.
21. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5): e0249426.
22. Giani A, Cipriani F, Famularo S, et al. Performance of comprehensive complication index and Clavien-Dindo complication scoring system in liver surgery for hepatocellular carcinoma. *cancers (Basel)*. 2020;12(12):3868.
23. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma-results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5720-5728.
24. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. 2011;54(6):2055-63.
25. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of Sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-1147.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	--	--

○	○	○	○	○
---	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica oppure di invasione biliare il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica rispetto ad una terapia sistemica a base di sorafenib

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Nessuna

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (2017 al 13 gennaio 2022)

((((((((((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract])))) AND (('Portal Vein'[Mesh]) OR (('hepatic vein tumor thromb*[Title/Abstract] OR 'hepatic vein invasion'[Title/Abstract] OR 'portal vein tumor thrombosis'[Title/Abstract]) OR ('Milan criteria'[Title/Abstract] OR 'advanced hepatocellular carcinoma'[Title/Abstract]) OR ('macrovascular invasion'[Title/Abstract] OR 'Vascular Invasion'[Title/Abstract] OR 'portal vein invasion'[Title/Abstract] OR 'portal vein tumor thromb*[Title/Abstract] OR 'BCLC B'[Title/Abstract] OR 'BCLC C'[Title/Abstract] OR 'macroscopic vascular invasion'[Title/Abstract])))) AND (((('Hepatectomy'[Mesh]) OR ((Liver OR hepatic) AND ((surg* OR resect* OR segmentect* OR hepatect*)))))) Filters: from 2017/1/1 - 2022/1/12

Embase (Embase.com) (2017 al 13 gennaio 2022)

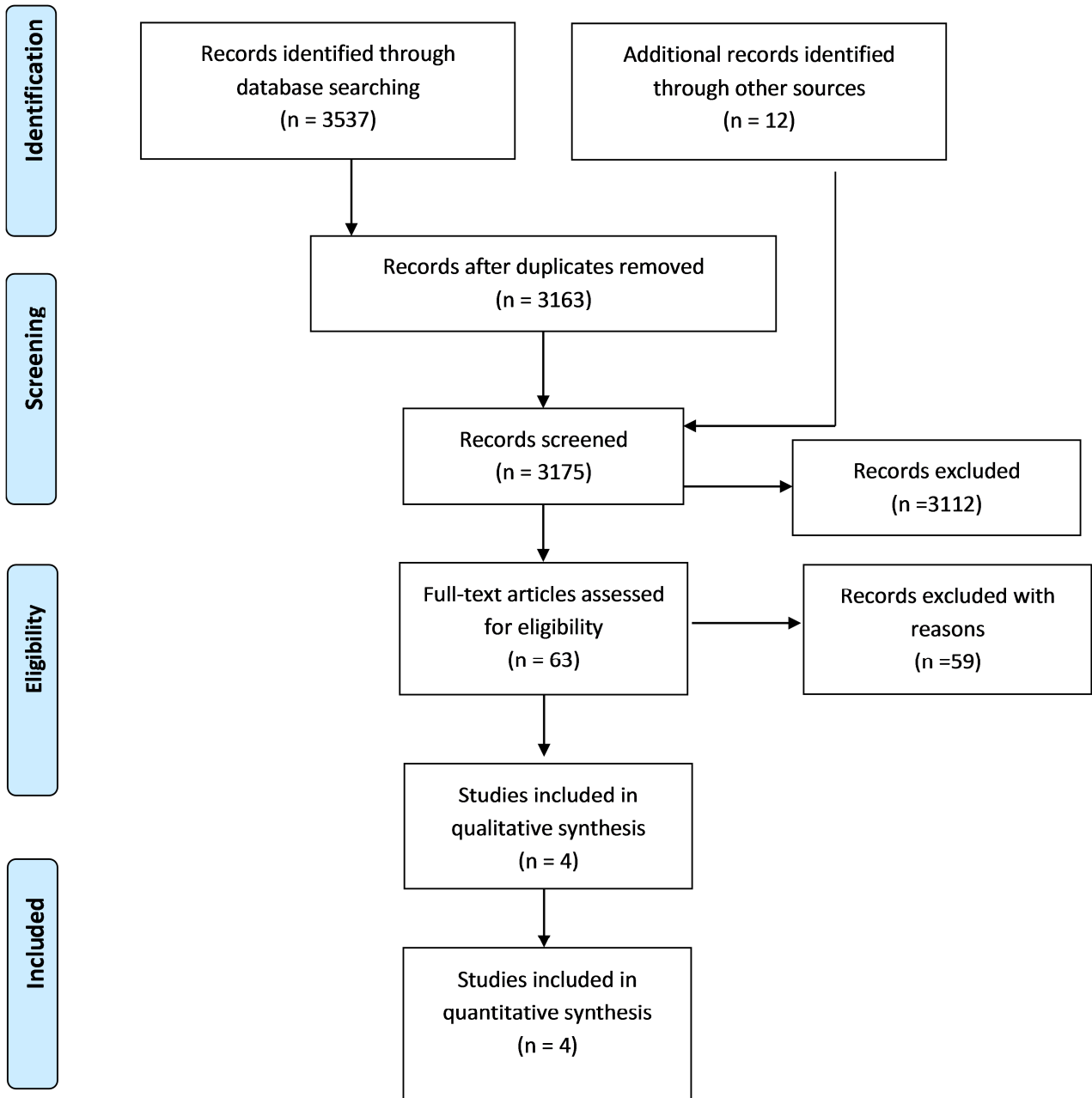
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'portal vein thrombosis'/exp/mj OR 'hepatic vein tumor thromb*' OR 'hepatic vein invasion' OR 'portal vein tumor thrombosis' OR 'milan criteria' OR 'advanced hepatocellular carcinoma' OR 'macrovascular invasion' OR 'vascular invasion' OR 'portal vein invasion' OR 'portal vein tumor thromb*' OR 'bclc b' OR 'bclc c' OR 'macroscopic vascular invasion':ti,ab
#3 liver resection'/exp/mj OR liver OR (hepatic NEXT/2 surg*) OR resect* OR segmentect* OR hepatect*
#4 #1 AND #2 AND #3 AND [humans]/lim AND [2017-2022]/py

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 1) in the Cochrane Library (searched a 13 gennaio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Portal Vein] explode all trees
#6 ('hepatic vein tumor thromb*' OR 'hepatic vein invasion' OR 'portal vein tumor thrombosis' OR 'milan criteria' OR 'advanced hepatocellular carcinoma' OR 'macrovascular invasion' OR 'vascular invasion' OR 'portal vein invasion' OR 'portal vein tumor thromb*' OR 'bclc b' OR 'bclc c' OR 'macroscopic vascular invasion'):ti,ab,kw
#7 {OR #5-#6}
#8 #4 AND #7



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici con buona funzionalità epatica e HCC responsabile di invasione macrovascolare intraepatica o invasione biliare la resezione epatica migliora la sopravvivenza rispetto alla terapia sistemica?



Elenco studi esclusi:

1.	Adhoute, X., Pénaranda, G., Raoul, J. L., et al (2017). NIACE score for hepatocellular carcinoma patients treated by surgery or transarterial chemoembolization. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 29(6), 706–715.
2.	Chen J, Chen M, Huan J, et al. (2017). Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a meta-analysis of 1683 patients. <i>J Cancer</i> . 8(15):2984-2991.
3.	Chen ZH, Zhang XP, Feng S, FengJK, et al. (2021). Liver resection versus intensity-modulated radiation therapy for treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumor thrombus: a propensity score matching analysis. <i>Hepatobiliary Surg Nutr</i> . 10(5):646-660.
4.	Chung, J. W. (2018). Comparison of surgical resection versus transarterial chemoembolization with additional radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. <i>Clinical and Molecular Hepatology</i> , 24(2), 135–136.
5.	Costentin, C. E., Decaens, T., Laurent, A.t al. (2017). Sorafenib vs surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A propensity score analysis. <i>Liver International</i> , 37(12), 1869–1876.
6.	Cucchetti A, Mazzaferro V, Pinna AD, Sposito C, Golfieri R, et al. (2017). Average treatment effect of hepatic resection versus locoregional therapies for hepatocellular carcinoma. <i>Br J Surg</i> .104(12):1704-1712.
7.	Famularo, S., Donadon, M., Cipriani, F., Ardito, F., et al. (2020). Hepatocellular carcinoma surgical and oncological trends in a national multicentric population: the HERCOLES experience. <i>Updates in Surgery</i> , 72(2), 399–411.
8.	Fukami, Y., Kaneoka, Y., Maeda, A., Kumada, (2020). Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. <i>Annals of Surgery</i> , 272(1), 145–154.
9.	Ganten, T. M., Stauber, R. E., Schott, E., Malfertheiner, P., et al. (2017). Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma—results of the observational INSIGHT study. <i>Clinical Cancer Research</i> , 23(19), 5720–5728.
10.	Giani, A., Cipriani, F., Famularo, S., Donadon, M., et al. (2020). Performance of comprehensive complication index and claviendindo complication scoring system in liver surgery for hepatocellular carcinoma. <i>Cancers</i> , 12(12), 1–15.
11.	Glantzounis, G. K., Paliouras, A., Stylianidi, M. C., et al. (2018). The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> , 44(2), 195–208.
12.	Guo, H., Wu, T., Lu, Q., Li, et al. (2018). Surgical resection improves long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma across different barcelona clinic liver cancer stages. <i>Cancer Management and Research</i> , 10, 361–369.
13.	Higaki, T., Yamazaki, S., Moriguchi, M., et al. (2017). Indication for surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma with major vascular invasion. <i>BioScience Trends</i> , 11(5), 581–587.
14.	Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. (2011). Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. <i>Hepatology</i> 54(6):2055-63.
15.	Ibrahim, C., Parra, N., MacEdo, F. I., & Yakoub, D. (2019). Is hepatic resection better than transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis? <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 10(6), 1064–1072.
16.	Jun, C. H., Yoon, J. H., Cho, E., et al. (2017). Barcelona clinic liver cancer-stage C hepatocellular carcinoma. <i>Medicine (United States)</i> , 96(17).
17.	Kang, K., Song, S. K., Chung, C.-W., & Park, Y. (2020). Value of surgical resection compared to transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A meta-analysis of hazard ratios from five observational studies. <i>Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery</i> , 24(3), 243–251.
18.	Kawagishi, N. (2020). HCC with portal vein tumor thrombosis: how to manage? <i>Hepatology International</i> , 14(5), 609–611.
19.	Kokudo N, Kokudo T, Hasegawa K. (2021). Role of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: Emerging Evidence from Western Countries. <i>Liver Cancer</i> . 8;10(5):404-406.
20.	Kokudo, T., Hasegawa, K., Matsuyama, Y., et al. (2017). Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. <i>Hepatology</i> , 66(2), 510–517.
21.	Kokudo, T., Hasegawa, K., Yamamoto, S., et al. (2014). Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 61(3), 583–588.

22.	Lee, J. M., Jang, B. K., Lee, Y. J., Choi, W. Y., et al. (2016). Survival outcomes of hepatic resection compared with transarterial chemoembolization or sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. <i>Clinical and Molecular Hepatology</i> , 22(1), 160–167.
23.	Liang, L., Chen, T. H., Li, C., Xing, H., Han, J., Wang, M. Da, Zhang, H., Lau, W. Y., Wu, M. C., Shen, F., & Yang, T. (2018). A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. <i>Hpb</i> , 20(12), 1119–1129.
24.	Liu, P. H., Hsia, C. Y., Lee, Y. H., et al. (2015). Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC stage C hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Surgical Oncology</i> , 111(4), 404–409.
25.	Liu, P. H., Lee, Y. H., Hsia, C. Y., et al. (2014). Surgical resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A propensity score analysis. <i>Annals of Surgical Oncology</i> , 21(6), 1825–1833.
26.	Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., et al. (2008). Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> , 359(4), 378–390.
27.	Lu, J., Zhang, X. P., Zhong, B. Y., et al. (2019). Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west. <i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> , 4(9), 721–730.
28.	Luo J, Xu L, Li L, et al. (2021). Comparison of treatments for hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Transl Med</i> . 9(18):1450.
29.	Marrero J, Kudo m, Venook A, et al. (2016). Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. <i>J Hepatol</i> . 65(6):1140-1147.
30.	Moon DB, Hwang S, Wang HJ, Yun SS, Kim KS, Lee YJ, et al. (2013). Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. <i>World J Surg</i> . 37: 443-451.
31.	Pei (20187). Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: more details, more significance. <i>Hepatology</i> , 777(5), 1–36.
32.	Peng, Z. W., Guo, R. P., Zhang, Y. J., et al. (2012). Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. <i>Cancer</i> , 118(19), 4725–4736.
33.	Rauchfuß, F., & Settmacher, U. (2017). Leberteilresektion bei hepatozellulären Karzinomen mit Pfortaderinfiltration. <i>Chirurg</i> , 88(2), 163.
34.	Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. (2015). The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. <i>Hepatology</i> 62: 440-451.
35.	Ryon, E. L., Kronenfeld, J. P., Lee, R. M., et al. (2021). Surgical management of hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis: The United States Safety Net and Academic Center Collaborative Analysis. <i>Journal of Surgical Oncology</i> , 123(2), 407–415.
36.	Sakamoto, K., & Nagano, H. (2017). Surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. <i>Hepatology Research</i> , 47(10), 957–962.
37.	Sinn, D. H., Lee, H. W., Paik, Y. H., et al(2021). Patterns and Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Invasion: A Multicenter Prospective Cohort Study. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 66(1), 315–324.
38.	Su, F., Chen, K. H., Liang, Z. G., et al. (2018). Comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and hepatic resection in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. <i>Cancer Medicine</i> , 7(9), 4387–4395.
39.	Tomas, K., Oguz, S., Topaloglu, S., et al. (2020). Is it rational to perform liver resection for patients with intermediate and advanced stages of hepatocellular carcinoma? <i>American Surgeon</i> , 86(4), 313–323.
40.	Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. (2013). A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. <i>Ann Surg</i> . 257: 929-937.
41.	Vitale, A., Burra, P., Frigo, A. C., Trevisani, F., et al. (2015). Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. <i>Journal of Hepatology</i> , 62(3), 617–624.
42.	Wang, K., Guo, W. X., Chen, M. S., et al. (2016). Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A large-scale, multicenter, propensity matching score analysis. <i>Medicine (United States)</i> , 95(11), 1–10.
43.	Wu, L., Swan, P., McCall, J., et al. (2018). Intention-to-treat analysis of liver transplantation,

	resection and thermal ablation for hepatocellular carcinoma in a single centre. <i>Hpb</i> , 20(10), 966–976.
44.	Yang Y, Yan JY, Yan LN, et al. (2018). Hepatic Resection vs. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria with Portal Hypertension. <i>Digestive and Liver Disease</i> 50(7):713-719.
45.	Yang, H. Z., Nong, W. W., Zhang, Y. Q., et al. (2016). The efficacy of surgery and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> , 9(3), 5969–5977.
46.	Yang, J., Kim, J. M., Rhu, J., et al. (2022). Surgical Resection Is Preferred in Selected Solitary Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. <i>Digestive Surgery</i> , 39(1), 42–50.
47.	Yin, L., Li, H., Li, A. J., et al. (2014). Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. <i>Journal of Hepatology</i> , 61(1), 82–88.
48.	Yuan, B. H., Yuan, W. P., Li, R. H., Xiang, et al. (2016). Propensity score-based comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for patients with advanced hepatocellular carcinoma. <i>Tumor Biology</i> , 37(2), 2435–2441.
49.	Yuan, H., Cao, P., Li, H. L., et al. (2018). Transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective study. <i>Cancer Management and Research</i> , 10, 5545–5552.
50.	Yue, Y. Y., & Zhou, W. L. (2020). Hepatic Resection Is Associated With Improved Long-Term Survival Compared to Radio-Frequency Ablation in Patients With Multifocal Hepatocellular Carcinoma. <i>Frontiers in Oncology</i> , 10(February), 1–13.
51.	Zhang X. (2017). Hepatocellular carcinoma with hepatic vein invasion should not be considered as a contraindication for liver resection. <i>Hepatology</i> , 67(2):804-805.
52.	Zhang Y, Wu JL, Li LQ. (2022). Efficacy comparison of optimal treatments for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. <i>Ann Hepatol</i> . 27(1):100552.
53.	Zhang Z, Don KSg, Zhang EL, et al. (2019). Resection might be a meaningful choice for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> 98(50):e18362.
54.	Zhang, W., Liu, C., Tan, Y., et al. (2018). Role of liver resection in treating intermediate and advanced stage adolescent and young adult hepatocellular carcinoma patients: A propensity-matching cohort study. <i>International Journal of Surgery</i> , 54, 259–264.
55.	Zhang, X. P., Gao, Y. Z., Chen, Z. H., et al. (2019). In-hospital mortality after surgical resection in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. <i>Journal of Cancer</i> , 10(1), 72–80.
56.	Zhang, Y. F., Wei, W., Guo, Z. X., et al, R. P. (2015). Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumor thrombus. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 45(9), 837–843.
57.	Zhao S, Zhang X, Wang M, Tan K, Dou W, et al. (2020). Identifying optimal candidates for liver resection or transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Ann Transl Med</i> . 8(9):586.
58.	Zheng, N., Wei, X., Zhang, D., et al. (2016). Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. <i>Medicine (United States)</i> , 95(26), 1–6.
59.	Zhong, J. H., Ke, Y., Gong, W. F., et al. (2014). Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. <i>Annals of Surgery</i> , 260(2), 329–340.

APPENDICE E
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q6

QUESITO 6

Nei pazienti cirrotici senza trombosi portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, è indicato il trapianto di fegato rispetto ai trattamenti alternativi (resezione epatica, terapie locoregionali o sistemiche)?

POPOLAZIONE:	Pazienti cirrotici senza trombosi portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano
INTERVENTO:	Trapianto di fegato
CONFRONTO:	Resezione epatica, terapia locoregionale o sistemica
ESITI PRINCIPALI:	TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità ; TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità dati aggiustati per fattori di confondimento ; TRAPIANTO VS RESEZIONE sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti) ; TRAPIANTO VS RESEZIONE sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti) dati aggiustati per fattori di confondimento ; TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità peri-operatoria; TRAPIANTO VS RESEZIONE complicanze a breve termine (follow up: intervallo di variazione in settimane); TRAPIANTO VS SORAFENIB mortalità globale; TRAPIANTO VS SORAFENIB progressione ; TRAPIANTO VS STACE sopravvivenza ; TRAPIANTO VS TACE mortalità globale ;
SETTING:	ambulatorio e ospedaliero
PROSPETTIVA:	POPOLAZIONE
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto Assenti: Cillo, Piscaglia, Dionisi

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Il trapianto di fegato è considerata la prima linea di trattamento per i pazienti con tumori singoli <5cm o <3 noduli <3 cm (Criteri di Milano) non suscettibili di resezione (1).</p> <p>Tuttavia, il trapianto potrebbe fornire ottimi risultati anche in pazienti che superano i limiti oncologici previsti dai criteri di Milano, purché rispettino altri criteri estesi validati (2).</p> <p>Questi criteri “estesi” sono stati stabiliti mediante studi prognostici osservazionali che hanno dimostrato che l’outcome post trapianto, in termini di sopravvivenza globale del paziente e sopravvivenza libera da ricorrenza neoplastica, dei pazienti all’interno di tali criteri estesi era sovrapponibile a quello ottenuto per i pazienti all’interno dei criteri di Milano (2).</p> <p>Alcuni criteri prevedono esclusivamente una estensione dei parametri morfologici (diametro del nodulo maggiore e numero di noduli). Tra questi i criteri di San Francisco validati anche prospetticamente (3), e i criteri definiti “fino a sette” (la somma della dimensione - in centimetri - del nodulo maggiore con il numero dei noduli deve essere ≤ 7) proposti partendo da un grosso studio multicentrico internazionale (4).</p> <p>Anche i “criteri asiatici (5), originariamente sviluppati nel contesto del trapianto da donatore vivente, sono esclusivamente morfologici e sono stati recentemente</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>validati su di una corte retrospettiva esterna (6). I criteri asiatici sono criteri morfologici preoperatori basati sulla dimensione tumorale (≤ 5 cm) e sul numero di noduli (≤ 6), in assenza di macro-invasione vascolare.</p> <p>La maggior parte dei criteri estesi in uso attualmente, però, associano i parametri morfologici, a parametri di aggressività biologica del tumore descritta principalmente da un indicatore sierico, l'alfafetoproteina.</p> <p>Uno studio multicentrico francese di coorte (7) ha proposto un modello predittivo di ricorrenza e sopravvivenza a 5 anni dal trapianto (Alfa-fetoprotein model) ed ha introdotto un punteggio prognostico che combina diversi limiti di diametro tumorale (≤ 3 cm, 3-6 cm, > 6 cm) ad un diverso numero di noduli (singolo, 1-3 o > 3 noduli) e a diversi limiti dei valori sierici della alfa-fetoproteina (≤ 100, 100-1000, > 1000). L'alfa-fetoprotein model è stato validato anche in Italia (8).</p> <p>Analogamente, uno studio multicentrico prospettico internazionale ha recentemente validato un criterio di immissione in lista basato su Total Tumor Volume (TTV = Volume Tumorale Totale) e Alfafetoproteina (TTV+AFP) dimostrando che pazienti al di fuori dei criteri di Milano ma all'interno del criterio TTV ($<115\text{cm}^3$) + AFP ($<400\text{ng/mL}$) e pazienti all'interno dei criteri di Milano hanno la stessa sopravvivenza e ricorrenza a 5 anni dal trapianto (9).</p> <p>Infine, in un recente studio multicentrico è stata proposta una revisione dei criteri morfologici "fino a 7" aggiungendo ai soli parametri radiologici anche il valore della alfafetoproteina (10).</p> <p>Un altro parametro esclusivamente biologico utilizzato per trapiantare pazienti al di fuori dei criteri di Milano è la valutazione del grado di differenziazione istologico dell'HCC ottenuta mediante biopsia del tumore pre-trapianto. In particolare, è stato validato prospetticamente il trapianto per HCC al di fuori dei criteri di Milano previa esclusione dei tumori scarsamente differenziati o indifferenziati mediante biopsia (G3 e G4). Questo "filtro" d'ingresso è associato a profili di sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia dei pazienti fuori dai criteri di Milano ma senza tumore scarsamente differenziato (G3 o G4) alla biopsia pre-trapianto simili a quelli ottenuti con i criteri di Milano (11-12).</p> <p>Tutti questi criteri estesi producono una consistente evidenza "indiretta" che il trapianto sia in grado di garantire profili di sopravvivenza eccellenti ($> 70\%$ a 5 anni) anche al di fuori dei criteri di Milano, profili di sopravvivenza non raggiungibili da alcuna terapia alternativa al trapianto (13).</p>	
<h3>Effetti desiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Irrilevanti o Piccoli o Moderati ● Grandi o Variano o Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library dal 1° gennaio 1990 fino al 1° ottobre 2021, senza limitazioni di lingua, limitata alle revisioni sistematiche. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 375 documenti dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 19 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso. 15 studi sono stati esclusi</p> <p>Quattro revisioni rispondevano ai criteri di inclusione. È stata considerata una revisione (Li 2017) in quanto più recente e di migliore qualità metodologica. In totale 18 studi sono stati esclusi. Tale revisione confronta trapianto verso resezione, includendo 6 studi di coorte retrospettivi pubblicati fra il 2008 e il 2017 per un totale di 1697 pazienti con HCC oltre i criteri di Milano. L'età media o l'intervallo di variazione dell'età dei partecipanti non sono riportati. Il follow-up degli studi è di 3-5 anni. I Paesi dove sono stati condotti gli studi primari: USA, Taiwan, Corea, Cina. Per reperire le informazioni relative agli effetti indesiderati, non riportati nella revisione di Li 2017, sono stati acquisiti e analizzati gli studi primari inclusi nella revisione. Solo due studi (Facciuto 2008 e Lee 2010) riportavano dati sugli effetti indesiderabili.</p> <p>Sono state inoltre effettuate due ricerche bibliografiche sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, per individuare: 1) studi primari che confrontano trapianto verso resezione in pazienti oltre i criteri di Milano pubblicati dal 1° gennaio il 2017 fino al 13 ottobre 2021; 2) studi primari che confrontano trapianto verso terapia locoregionale o terapia sistemica in pazienti oltre i criteri di Milano senza limite di data e fino al 13 ottobre 2021.</p> <p>Con la prima ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 155 record. Di questi, 1 documento è stato giudicato potenzialmente eleggibile e valutato in extenso. Lo studio è stato escluso in quanto già incluso nella revisione sistematica considerata. Non è stato individuato alcuno studio pubblicato dopo il 2017 che</p>	<p>I membri del panel suggeriscono la considerazione dei seguenti criteri, sviluppati sulla base di modelli prognostici e validati su campioni esterni, per la individuazione dei pazienti oltre i criteri di Milano che possono maggiormente beneficiare del trapianto, ossia avere una sopravvivenza attesa $>70\%$ a 5 anni, equiparabile ai soggetti dentro i criteri di Milano:</p> <p>1) Grading: criteri di esclusione da trapianto: controindicazioni generali (età, malattie extraepatiche,</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

effettuasse questo confronto.

Con la seconda ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 350 record. Di questi, 5 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in estenso. Due studi sono stati esclusi.

Sono stati inclusi 3 studi di coorte (Cho2017, Heinzow 2013, Kim 2010).

Uno studio confronta il trapianto con sorafenib (Cho 2017) includendo 325 pazienti (trapianto: 122 pazienti, età mediana 59 anni; sorafenib: 203 pazienti, età mediana 63 anni). Studio retrospettivo; analisi aggiustata per caratteristiche basali con inverse probability weighting propensity score. Il follow-up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Corea.

Uno studio confronta il trapianto vs "superselective transarterial chemoembolization" (STACE) (Heinzow 2013). Include 63 pazienti (trapianto: 23 pazienti di cui 9 pazienti ricevono STACE pre-trapianto, età media 63.5 anni; STACE: 40 pazienti, età media 74 anni). Studio retrospettivo. Analisi aggiustata per classificazione Child-Pugh, punteggio Okuda, condizione pre-esistente (consumo di alcol, tipo di epatite, età, tempo di attesa al trapianto, risposta del tumore a STACE) attraverso il modello di regressione multivariata di Cox. Il follow-up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Germania.

Uno studio confronta trapianto vs TACE (Kim 2010): include 98 pazienti (trapianto: n.12, età media: 52 anni; TACE: n.86, età media: 54). Studio prospettico. Non sono stati riportati i criteri di assegnazione ai trattamenti. Lo studio effettua un'analisi aggiustata attraverso il modello di regressione multivariata di Cox. Il follow-up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Corea.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con resezione epatica, terapie locoregionale o sistemica	Rischio con trapianto di fegato				
TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità follow-up: intervallo 2 anni a 5 anni	Popolazione in studio		HR 0.83 (0.68 a 1.01)	1697 (6 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	422 per 1.000	366 per 1.000 (311 a 426)				
TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità dati aggiustati per fattori di confondimento follow-up: intervallo 2 anni a 3 anni	Popolazione in studio		HR 0.58 (0.44 a 0.77)	1290 (4 studi osservazionali) ²	⊕⊕⊕○ Moderata	
	415 per 1.000	267 per 1.000 (210 a 338)				
TRAPIANTO VS RESEZIONE sopravvivenza libera	Popolazione in studio		HR 0.45	1511	⊕○○○	

altre neoplasie recenti, compliance) + grading preoperatorio (invasione vascolare, diffusione extraepatica, neoplasia poco differenziata (1,2,3).

2) Metroticket: invasione macrovascolare + criteri up-to-7 (7 è la somma della dimensione in cm del tumore più grande e del numero di tumori (4,5).

3) Metroticket 2.0: AFP (ng/mL) + criteri up-to-7 (AFP <200 + up-to-7 = 7; AFP fra 200 e 400 + up-to-7 = 5, AFP fra 400 e 1000 + up to 7 = 4.

4) Total tumor volume (TTV) + AFP: diametro del tumore, n. noduli, AFP (6,7). Criterio di esclusione dal trapianto: TTV > 115 cm³ o a AFP >400 ng/mL (8,9).

5) ASAN: criteri di trapiantabilità: diametro di tumore ≤5 cm, numero noduli ≤6, assenza di invasione macrovascolare.

6) UCSF: tumore singolo ≤ 6.5 cm o numero di noduli ≤ 3 con lesione maggiore ≤ 4.5 cm e diametro totale ≤ 8 cm (10,11).

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

da recidiva (ricaduti o morti) follow-up: intervallo 3 anni a 5 anni	202 per 1.000	97 per 1.000 (80 a 119)	(0.37 a 0.56)	(5 studi osservazionali) ²	Molto bassa ^a	
TRAPIANTO VS RESEZIONE sopravvivenza libera da recidiva (ricaduti o morti) dati aggiustati per fattori di confondimento follow-up: medio 3 anni	Popolazione in studio		HR 0.14 (0.08 a 0.23)	1069 (2 studi osservazionali) ²	⊕⊕⊕○ Moderata	
	171 per 1.000	26 per 1.000 (15 a 42)				
TRAPIANTO VS RESEZIONE mortalità peri- operatoria follow-up: intervallo 1 mesi a 2 mesi	Popolazione in studio		RR 1.30 (0.30 a 5.69)	263 (2 studi osservazionali) ^{3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	20 per 1.000	25 per 1.000 (6 a 112)				
TRAPIANTO VS SORAFENIB mortalità globale follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		HR 0.10 (0.05 a 0.20)	325 (1 studio osservazionale) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderata	
	951 per 1.000	260 per 1.000 (140 a 452)				
TRAPIANTO VS SORAFENIB progressione follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		HR 0.14 (0.08 a 0.24)	325 (1 studio osservazionale) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderata	
	961 per 1.000	364 per 1.000 (228 a 540)				
TRAPIANTO VS STACE sopravvivenza follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		HR 2.21 (1.13 a 4.64)	63 (1 studio osservazionale) ⁶	⊕○○○ Molto bassa ^c	
	950 per 1.000	999 per 1.000 (966 a 1.000)				
TRAPIANTO VS TACE mortalità globale follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		HR 0.06 (0.01 a 0.27)	98 (1 studio osservazionale) ⁷	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	
	791 per 1.000	90 per 1.000 (16 a 344)				
<p>1. Li, W.,Li,L.,Han,J.,& Wu,H.. Liver transplantation vs liver resection in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma beyond Milan criterion: A meta-analysis. Clinical Transplantation; 2018.</p>						

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Li, C.,Wen,T. F.,Yan,L. N.,Lu,W. S.,Li,B.,Wang,W. T.,Xu,M. Q.,& Yang,J. Y. (2017).. Liver resection versus liver resection plus TACE for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Journal of Surgical Research; 2017. 3. Lee, K. K.,Kim,D. G.,Moon,I. S.,Lee,M. D.,& Park,J. H. (2010). Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. Journal of Surgical Oncology; 2010. 4. Facciuto M, Koneru B,Rocca J,Wolf D,Kim-Schluger L,Visintainer P,Klein K,Chun H,Marvin M,Rozenblit G,Rodriguez-Davalos M,S. P. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. Annals of Surgical Oncology; 2008. 5. Cho Y, Lee JH, Lee DH, Cho E, Yu SJ, Yi NJ, Lee KW, Kim YJ, Yoon JH, S. K.. Comparison of treatment outcome between living donor liver transplantation and sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. Oncotarget; 2017. 6. Heinzow, H. S.,Brockmann,J. G.,Köhler,M.,Wolters,H. H.,Senninger,N.,Schmidt,H.,& Meister,T. (2013). Liver transplantation versus supraselective transarterial chemoembolization in palliative patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan Criteria - Is it time for a more individual approach? Annals of Transplantation; 2013. 7. Kim, J. M.,Kwon,C. H. D.,Joh,J. W.,Kim,S. J.,Shin,M.,Kim,E. Y.,Moon,J. I.,Jung,G. O.,Choi,G. S.,& Lee,S. K.. Patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Should we perform transarterial chemoembolization or liver transplantation? Transplantation Proceedings; 2010. <ol style="list-style-type: none"> a. dati non aggiustati per fattori di confondimento b. pochi eventi. OIS non raggiunto c. dimensione del campione piccola d. non riportati criteri selezione per trapianto. gruppi sbilanciati per numerosità 	
<h3>Effetti indesiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Grandi o Moderati o Piccoli ● Irrilevanti o Variano o Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library dal 1° gennaio 1990 fino al 1° ottobre 2021, senza limitazioni di lingua, limitata alle revisioni sistematiche. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 375 documenti dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 19 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso. 15 studi sono stati esclusi</p> <p>Quattro revisioni rispondevano ai criteri di inclusione. È stata considerata una revisione (Li 2017) in quanto più recente e di migliore qualità metodologica. In totale 18 studi sono stati esclusi. La revisione effettua il confronto trapianto verso resezione, include 6 studi di coorte retrospettivi pubblicati fra il 2008 e il 2017, includendo un totale di 1697 partecipanti con HCC oltre i criteri di Milano. L'età media o l'intervallo di variazione dell'età dei partecipanti non sono riportati. Il follow-up degli studi è di 3-5 anni; Paese di conduzione degli studi primari: USA, Taiwan, Corea, Cina. Per reperire le informazioni relative agli effetti indesiderati, non riportati nella revisione di Li 2017, sono stati acquisiti e analizzati gli studi primari inclusi nella revisione. Solo due studi (Facciuto 2008 e Lee 2010) riportavano</p>	

dati sugli effetti indesiderabili.

Sono state inoltre effettuate due ricerche bibliografiche sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, per individuare: 1) studi primari che confrontano trapianto verso resezione in pazienti oltre i criteri di Milano pubblicati dal 1° gennaio il 2017 fino al 13 ottobre 2021; 2) studi primari che confrontano trapianto verso terapia locoregionale o terapia sistemica in pazienti oltre i criteri di Milano, senza limite di data e fino al 13 ottobre 2021.

Con la prima ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 155 record. Di questi, 1 documento è stato giudicato potenzialmente eleggibile e valutato in *extenso*. Lo studio è stato poi escluso in quanto già incluso nella revisione sistematica considerata. Non è stato individuato nessuno studio che effettuasse questo confronto e fosse stato pubblicato dopo il 2017.

Con la seconda ricerca, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 350 record. Di questi, 5 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in *extenso*. Due studi sono stati esclusi.

Sono stati inclusi 3 studi di coorte (Cho 2017, Heinzow 2013, Kim 2010).

Uno studio confronta il trapianto con sorafenib (Cho 2017); include 325 pazienti (trapianto: 122 pazienti, età mediana 59 anni; sorafenib: 203 pazienti, età mediana 63 anni; studio retrospettivo; analisi aggiustata per caratteristiche basali con inverse probability weighting propensity score. Il follow-up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Corea.

Uno studio confronta il trapianto vs “superselective transarterial chemoembolization” (STACE) (Heinzow 2013); include 63 pazienti (trapianto: 23 pazienti di cui 9 pazienti ricevono STACE pre-trapianto, età media 63.5 anni; STACE: 40 pazienti, età media 74 anni). Studio retrospettivo. Analisi aggiustata per classificazione Child-Pugh, punteggio Okuda, condizione preesistente (consumo di alcol, tipo di epatite, età, tempo di attesa al trapianto, risposta del tumore a STACE) attraverso il modello di regressione multivariata di Cox Il follow up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Germania.

Uno studio confronta trapianto vs TACE (Kim 2010); include 98 pazienti (trapianto: n.12, età media: 52 anni; TACE: n. 86, età media: 54). Studio prospettico. Non sono stati riportati i criteri di assegnazione ai trattamenti. Lo studio effettua analisi aggiustata attraverso il modello di regressione multivariata di Cox. Il follow-up è di 5 anni. Lo studio è stato condotto in Corea.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con resezione epatica, terapie locoregionale o sistemica	Rischio con trapianto di fegato				
TRAPIANTO VS RESEZIONE complicanze a breve termine (follow up: intervallo NR settimane a NR settimane)	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.80 a 1.70)	263 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	288 per 1.000	334 per 1.000 (230 a 489)				

1. Lee, K. K., Kim, D. G., Moon, I. S., Lee, M. D., & Park, J. H. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>hepatocellular carcinoma. Journal of Surgical Oncology; 2010.</p> <p>2. Facciuto M, Koneru B,Rocca J,Wolf D,Kim-Schluger L,Visintainer P,Klein K,Chun H,Marvin M,Rozenblit G,Rodriguez-Davalos M,S. P. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. Annals of Surgical Oncology; 2008.</p> <p>a. dati non aggiustati per fattori di confondimento b. pochi eventi. OIS non raggiunto.</p>	
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>TRAPIANTO vs RESEZIONE EPATICA. La certezza delle prove è stata giudicata MODERATA, basata sulla valutazione degli esiti mortalità e sopravvivenza libera da malattia, derivante da studi osservazionali per i quali la certezza è stata aumentata di un livello per la dimensione grande dell'effetto (Rischio Relativo >2)</p> <p>TRAPIANTO vs ALTRI INTERVENTI: La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, a causa del rischio di distorsione sistematica e di imprecisione.</p> <p>Complessivamente la certezza è stata giudicata MOLTO BASSA</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante ○ Incertezza o variabilità ○ Possibile importante ○ Incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1 ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 records. Sono stati acquisiti in estenso 12 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

variabilità importante	<p>progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Riguardo agli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) e ad un trattamento che deteriora la funzione epatica in modo permanente (54.35%).</p>					
<h3>Bilancio degli effetti</h3> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE				
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 						
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE				
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° ottobre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 356 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (20). Lo studio riporta i costi di cura per HCC espressi in dollari canadesi.</p> <p>Per quanto riguarda, invece, i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021 e alle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso delle terapie sistemiche.</p> <p>Uno studio canadese è stato considerato (20)</p> <p>Tabella 1: Costi degli interventi e risorse</p> <table border="1" data-bbox="369 1362 1272 1422"> <thead> <tr> <th>Risorsa</th> <th>Costo iniziale*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visite ambulatoriali</td> <td>1,889 (1,665 – 2,112)</td> </tr> </tbody> </table>	Risorsa	Costo iniziale*	Visite ambulatoriali	1,889 (1,665 – 2,112)	
Risorsa	Costo iniziale*					
Visite ambulatoriali	1,889 (1,665 – 2,112)					

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Viste in pronto soccorso	87 (71 - 102)
Farmaci	32 (27 - 37)
Home care	30 (19 - 40)
Continuità di cura	-24 (-50 - 3)
Cure a lungo termine	-25 (-38 - -12)
Resezione chirurgica	7,337 (5,455 – 9,219)
Radio frequency ablation (RFA)	1,684 (717 – 2,652)
Trapianto di fegato	11,454 (9,059 - 13,849)

*dollari canadesi

Nella Tabella 2 si riportano i costi unitari a rimborso delle prestazioni attualmente erogate in Italia.

Tabella 1. Costi unitari delle prestazioni in Italia.

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero		350 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie		4.700 €
Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie		5.500 €
Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)		3.500 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
Alcoolizzazione di noduli tiroidei o Percutaneous Ethanol Injection (PEI) sotto guida strumentale (compreso esame strumentale)		1.275 €

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

TAE (embolizzazione transcaterere)	na
TARE (radioembolizzazione transcaterere)	na
Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (unica seduta o prima seduta) compreso utilizzo del sistema conformazionale (micromultileaf)	5.000 €
Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (per le sedute successive anche su lesioni trattate per la prima volta) compreso utilizzo del sistema conformazionale (micromultileaf) (per seduta)	500 €
Sorafenib (Nexavar) 200MG 112 UNITA' USO ORALE	Al pubblico 5.305,59 (Ex-Factory 3.214,71)
Trapianto del fegato	50.000 €

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La valutazione economica è direttamente applicabile al contesto italiano e ai pazienti cirrotici in classe A di Child-Pugh e con HCC multinodulare; i dati di efficacia però si riferiscono a studi ad alto rischio di selection, performance e detection bias.</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata, di conseguenza BASSA.</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- o È in favore del confronto
- o Probabilmente è in favore del confronto
- o Non è in favore né del confronto né dell'intervento
- Probabilmente è in favore dell'intervento
- o È in favore dell'intervento
- o Varia
- o Nessuno studio incluso

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° ottobre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 356 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

È stato identificato uno studio di costo-efficacia.

Lo studio di Vitale 2015 (21) ha analizzato la costo-efficacia del trapianto di fegato per HCC vs. terapie alternative in pazienti oltre i criteri di Milano. Nello studio si utilizza l'Alpha-Fetoprotein (AFP) model per definire l'intero spettro dei possibili stadi di avanzamento tumorale. Lo studio, attraverso un modello di Markov ha stimato il "life time utility" del trapianto simulando lo scenario di un ipotetico studio randomizzato e controllato, valutando i 5134 pazienti consecutivi con HCC inclusi nell' ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer Group) database.

Lo studio, attraverso un modello di Markov ha stimato il life time utility del trapianto simulando lo scenario di un ipotetico studio randomizzato e controllato:

- pazienti che ricevono subito il trapianto
- pazienti che ricevono la migliore terapia standard.

Lo studio dimostra che per valori di AFP model score 5 e 6 il trapianto per HCC è costo-efficace posto che altre variabili non tumorali siano rispettate come età \leq 60 anni, child B o C, oppure TACE o terapia sistemica (vedi figura e tabella seguente).

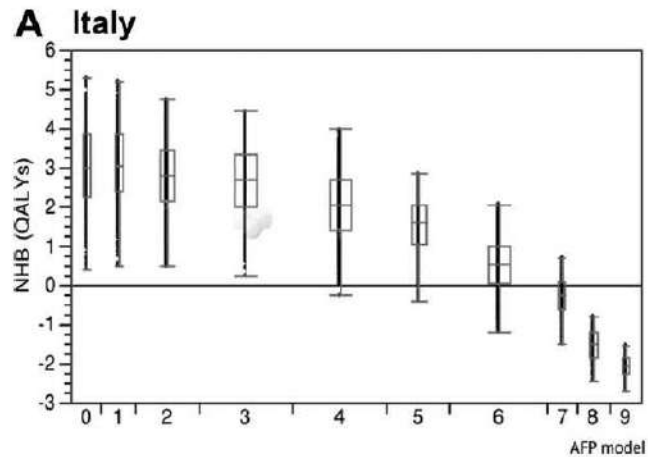


Figure 1. NHB of LT in HCC patients. NHB of LT based on the AFP model in patients with HCC in the (A) Italian and (B) United States cost scenarios. Error bars and box plots represent the overall values and IQRs, respectively, of the NHB for each class of AFP model values. The NHB of LT was always positive for AFP model values \leq 3 and always negative for values $>$ 7 in both countries.

TABLE 4. Results of Monte Carlo Simulation (With 10,000 Samples) in the Italian and US Scenarios

AFP Model	n	Survival Benefit, QALYs	Incremental Cost, US \$	ICER, US \$	NHB (range)
Italy					
0	544	6.5	127,704	19,314	3.0 (0.4, 5.3)
1	569	6.6	129,619	19,185	3.1 (0.5, 5.2)
2	1132	6.4	129,566	20,083	2.8 (0.5, 4.7)
3	1628	6.3	130,404	20,597	2.7 (0.3, 4.4)
4	1670	5.7	131,150	23,068	2.0 (-0.3, 4.0)
5	1092	5.3	133,060	25,161	1.6 (-0.4, 2.8)
6	1710	4.3	133,827	31,344	0.5 (-1.2, 2.1)
7	518	3.5	134,783	38,281	-0.2 (-1.5, 0.7)
8	579	2.3	136,047	59,183	-1.5 (-2.4, -0.8)
9	558	1.8	136,026	77,575	-2.0 (-2.7, -1.5)
United States					
0	542	6.7	221,111	32,941	2.5 (0.2, 4.5)
1	569	6.8	223,369	32,858	2.6 (0.4, 4.4)
2	1072	6.4	221,290	34,465	2.2 (0.1, 4.0)
3	1661	6.3	221,265	34,709	2.2 (0.0, 3.8)
4	1633	5.7	219,477	38,086	1.6 (-0.4, 3.1)
5	1137	5.3	217,748	41,145	1.2 (-0.6, 2.4)
6	1693	4.3	214,005	49,848	0.3 (-1.3, 1.6)
7	546	3.5	210,428	60,006	-0.5 (-1.6, 0.4)
8	558	2.2	204,220	91,788	-1.6 (-2.4, -0.9)
9	589	1.7	201,616	115,933	-2.0 (-2.7, -1.6)

NOTE: Two different WTP values were used to calculate the NHB: US \$35,926 for Italy and US \$53,042 for the United States.

In conclusione

Il trapianto per HCC è costo-efficace:

- Sempre nei pazienti fuori dai criteri di Milano con AFP model <=3
- In una importante quota di pazienti fuori dai criteri di Milano con AFP model tra 4 e 7 a patto che alcune altre variabili non tumorali siano rispettate.
- Non costo-efficace per pazienti con AFP >7

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1 ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 records. Sono stati acquisiti in extenso 12 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi</p>	<p>È possibile ipotizzare una riduzione dell'equità, stante una diversa probabilità di accedere al trapianto in relazione alla area geografica in cui il paziente risiede.</p>
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1 ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 326 records. Sono stati acquisiti in extenso 12 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato</p> <p>L'accettabilità per il paziente è risultata elevata: Il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78-3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisca un aumento di sopravvivenza. Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto; tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.</p>	<p>Per il sistema sanitario, l'accettabilità dell'intervento (trapianto) è condizionata da fattori economici, organizzativi e disponibilità di organi trapiantabili, che possono variare nelle diverse regioni.</p> <p>Per il paziente, l'accettabilità è fondamentalmente condizionata dalle differenze in termini di sopravvivenza e qualità di vita offerte dalle diverse tipologie di trattamento.</p>
<h3>Fattibilità</h3> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no 	<p>E' stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 44 records. Sono stati acquisiti in extenso 14 studi. Da questi ultimi, 13 sono stati esclusi per le seguenti ragioni: partecipanti fuori dai criteri di inclusione</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> o Probabilmente si o Si o Varia o Non so 	<p>(1), no esiti d'interesse (12).</p> <p>In conclusione, 1 solo studio è stato incluso (Van Kleek 2006). Questo studio ha analizzato, tramite interviste ai clinici, informazioni relative ai centri trapianti e alle terapie per HCC.</p> <p>Ottantanove clinici (39 epatologi, 41 chirurghi trapiantatori e altri 9 che non hanno specificato la specializzazione) su 174 (51%) hanno completato l'intervista. La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all'anno. Nel 39% di questi centri, in tempo di attesa in lista per trapianto da HCC variava da 3 a 6 mesi, per il 29% variava da 6 a 12 mesi e per il 28% da 0 a 3 mesi. L'82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di aderire ai criteri di Milano per la selezione dei pazienti da trapiantare. Il 41% degli intervistati prende in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati dichiara di trattare l'HCC prima del trapianto. Di seguito un prospetto delle terapie maggiormente utilizzate:</p> <p>Chemoembolizzazione transarteriosa: 57 (80%) Termoablazione con radiofrequenze: 56 (79%) Ablazione con etanolo: 23 (32%) Resezione: 15 (21%) Altre: 5 (7%).</p> <p>Inoltre, sono stati analizzati gli studi inclusi nell'analisi degli esiti di efficacia per ottenere informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per trapianto ed il numero di esclusioni dalla medesima lista prima dell'intervento. Tre studi riportavano queste informazioni (Canter 2011, Facciuto 2008, Cho 2017).</p> <table border="1" data-bbox="369 778 1350 895"> <thead> <tr> <th>studio</th> <th>tempo di attesa (media)</th> <th>tempo di attesa (range)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Canter 2011</td> <td>53 giorni</td> <td>2-2484 giorni</td> </tr> <tr> <td>Facciuto 2008</td> <td>3 mesi</td> <td>1-24 mesi</td> </tr> <tr> <td>Cho 2017</td> <td>6.9 mesi</td> <td>0.3-13.1</td> </tr> </tbody> </table>	studio	tempo di attesa (media)	tempo di attesa (range)	Canter 2011	53 giorni	2-2484 giorni	Facciuto 2008	3 mesi	1-24 mesi	Cho 2017	6.9 mesi	0.3-13.1	
studio	tempo di attesa (media)	tempo di attesa (range)												
Canter 2011	53 giorni	2-2484 giorni												
Facciuto 2008	3 mesi	1-24 mesi												
Cho 2017	6.9 mesi	0.3-13.1												

REFERENZE

1. Umberto Cillo, Alessandro Vitale, Marco Bassanello, Patrizia Boccagni, Alberto Brolese, Giacomo Zanusi, Patrizia Burra, Stefano Fagioli, Fabio Farinati, Massimo Rugge and Davide Francesco D'Amico. Liver Transplantation for the Treatment of Moderately or Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*; 2004.
2. Derek DuBay, MD, Charbel Sandroussi, MBBS, MMSc, Lakhbir Sandhu, MD, Sean Cleary, MD, Markus Guba, MD, Mark S. Cattral, MD, Ian McGilvray, MD, PhD, Anand Ghanekar, MD, PhD, Markus Selzner, MD, Paul D. Greig, MD, and David R. Grant, MD. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Poor Tumor Differentiation on Biopsy as an Exclusion Criterion. *Annals of Surgery*; 2011.
3. Gonzalo Sapisochin, Nicolas Goldaracena Jerome M. Laurence Martin Dib Andrew Barbas Anand Ghanekar Sean P. Cleary Les Lilly Mark S. Cattral Max Marquez Markus Selzner Eberhard Renner Nazia Selzner Ian D. McGilvray Paul D. Greig and David R. Grant. The Extended Toronto Criteria for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation Study. *HEPATOLOGY*; 2016.
4. Vincenzo Mazzaferro, Josep M Llovet, Rosalba Miceli, Sherrie Bhoori, Marcello Schiavo, Luigi Mariani, Tiziana Camerini, Sasan Roayaie, Myron E Schwartz, Gian Luca Grazi, René Adam, Peter Neuhaus, Mauro Salizzoni, Jordi Bruix, Alejandro Forner, Luciano De Carlis, Umberto Cillo, Andrew K Burroughs, Roberto Troisi, Massimo Rossi, Giorgio E Gerunda, Jan Lerut, Jacques Belghiti, Ilka Boin, Jean Gugenheim, Fedja Rochling, Bart Van Hoek, Pietro Majno, on behalf of the Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*; 2009.
5. Vincenzo Mazzaferro, Carlo Sposito, Jian Zhou, Antonio D. Pinna, Luciano De Carlis, Jia Fan, Matteo Cescon, Stefano Di Sandro, He Yi-feng, Andrea Lauterio, Marco Bongini and Alessandro Cucchetti. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*; 2018.
6. CHRISTOPHE DUVOUX, FRANÇOISE ROUDOT–THORAVAL, THOMAS DECAENS, FABIENNE PESSIONE, HANAA BADRAN, TULLIO PIARDI, CLAIRE FRANCOZ, PHILIPPE COMPAGNON, CLAIRE VANLEMMENS, JÉRÔME DUMORTIER, SÉBASTIEN DHARANCY, JEAN GUGENHEIM, PIERRE–HENRI BERNARD, RENÉ ADAM, SYLVIE RADENNE, FABRICE MUSCARI, FILOMENA CONTI, JEAN HARDWIGSEN, GEORGES–PHILIPPE PAGEAUX, OLIVIER CHAZOUILLE, RESEPHREM SALAME, MARIE–NOELLE HILLERET, PASCAL LEBRAY, ARMAND ABERGEL, MARILYNE DEBETTE–GRATIEN, MICHAEL D. KLUGER, ARIANE MALLAT, DANIEL AZOULAY and DANIEL CHERQUI on behalf of the Liver Transplantation French Study Group. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including alpha-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*; 2012.
7. Andrea Notarpaolo, Richard Layese, Paolo Magistro, Maria Gambato, Michele Colledan, Giulia Magini, Lucia Miglioresi, Alessandro Vitale, Giovanni Vennarecci, Cecilia D Ambrosio, Patrizia Burra, Fabrizio Di Benedetto, Stefano Fagioli, Marco Colasanti, Giuseppe Maria Ettore, Arnoldo Andreoli, Umberto Cillo, Alexis Laurent, Sandrine Katsahian, Etienne Audureau, Françoise Roudot-Thoraval, Christophe Duvoux. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *Journal of Hepatology*; 2017.
8. Christian Toso, Sonal Asthana, David L. Bigam, A. M. James Shapiro, and Norman M. Kneteman. Reassessing Selection Criteria Prior to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *HEPATOLOGY*; 2009.
9. Christian Toso, Glenda Meeberg, Roberto Hernandez-Alejandro, Jean-Francois Dufour, Paul Marotta, Pietro Majno and Norman M. Kneteman. Total Tumor Volume and Alpha-Fetoprotein for Selection of Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation. *HEPATOLOGY*; 2015.
10. FRANCIS Y. YAO, LINDA FERRELL, NATHAN M. BASS, JESSICA J. WATSON, PETER BACCHETTI, ALAN VENUK, NANCY L. ASCHER, AND JOHN P. ROBERTS. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *HEPATOLOGY*; 2001.
11. F. Y. Yao, L. Xiao, N. M. Bassa, R. Kerlan, N. L. Ascher and J. P. Roberts. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*; 2007.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti cirrotici con HCC, senza trombosi portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma **oltre i criteri di Milano**, il panel RACCOMANDA di prendere in considerazione il trapianto di fegato rispetto agli altri trattamenti alternativi (resezione, trattamenti locoregionali e trattamenti sistemici) (raccomandazione forte a favore basata su certezza delle prove moderata per confronto con trapianto, molto bassa per il confronto con altri interventi)

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Considerato il numero e la distribuzione dei centri di trapianto di fegato attivi sul territorio nazionale, si ritiene che i centri non trapiantologici debbano facilitare la valutazione dei pazienti presso il centro trapiantologico di riferimento tramite percorsi di visita prestabiliti, discussioni multidisciplinari congiunte o condivisione telematica della documentazione clinica

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Nessuna

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 01 Ottobre 2021)

((((((((((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract]))))))) AND (('Liver Transplantation'[Mesh]) OR (('Liver Grafting'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantations'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplant'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplants'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantations'[Title/Abstract])) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR 'Meta-Analysis'[Publication Type]) OR 'meta-analysis[Title] OR systematic review'[Title] OR 'meta analy*[Title] OR 'metaanaly*[Title] OR 'Meta-Analysis'[Title])) OR ('systematic literature review'[Title])) OR ('systematic review'[Title/Abstract]))))

Embase (Embase.com) (1974 a 01 Ottobre 2021)

#1 'hepatocellular carcinoma*':ti,ab OR hepatocellular:ti,ab OR 'liver cell carcinoma*':ti,ab OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatoma*':ti,ab OR 'liver neoplasm*':ti,ab OR 'hepatic neoplasm*':ti,ab OR 'cancer of liver':ti,ab OR 'hepatocellular cancer':ti,ab OR 'hepatic cancer':ti,ab OR 'liver cancer':ti,ab OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'liver cell carcinoma'/exp/mj
#3 'liver tumor'/exp/mj
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 'liver grafting' OR 'liver transplantations' OR 'liver transplantation' OR 'liver transplant' OR 'liver transplants' OR 'hepatic transplantation' OR 'hepatic transplantations':ti,ab
#6 'liver transplantation'/exp/mj
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

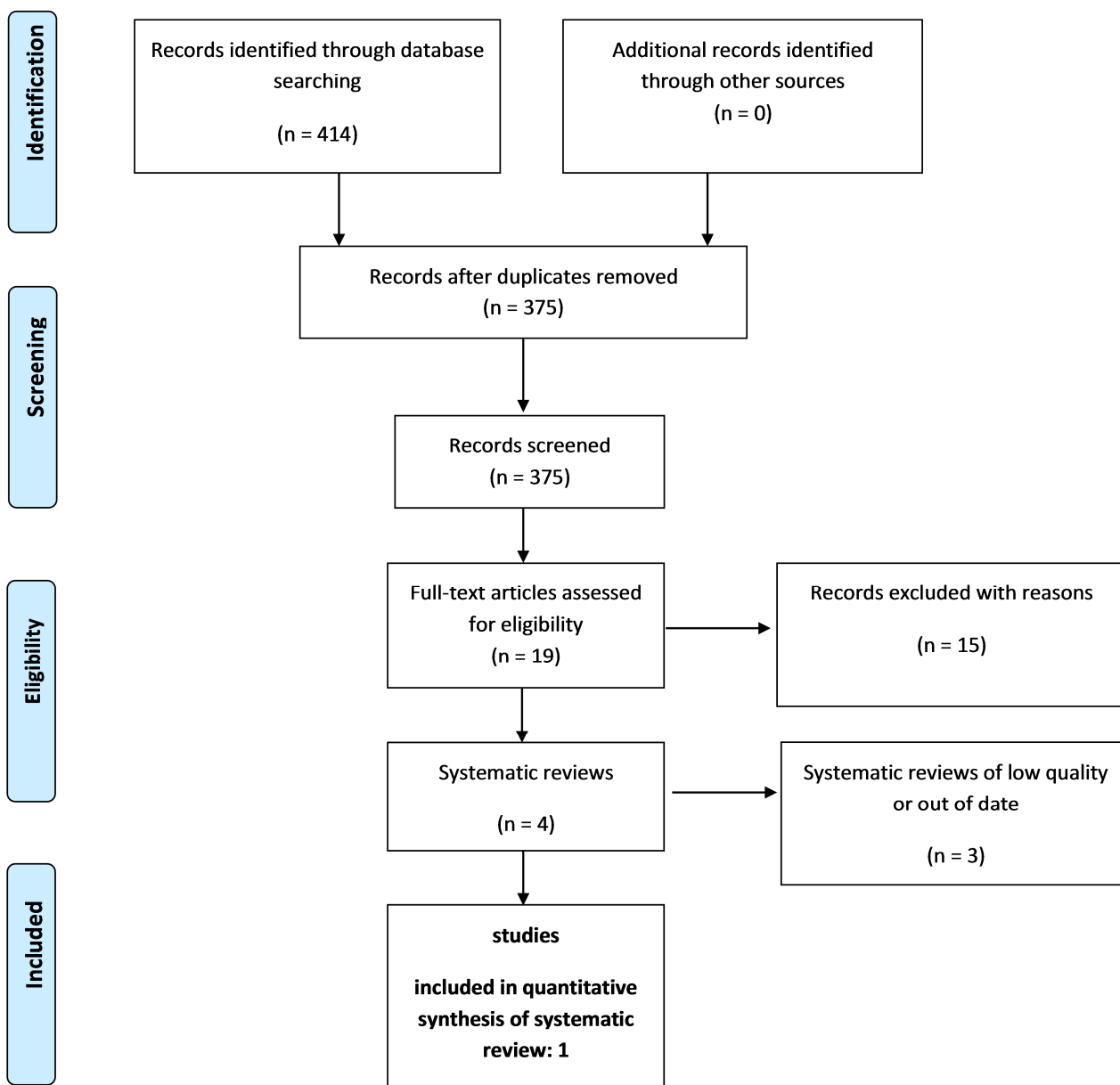
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 10) in the Cochrane Library (searched 01 Ottobre 2021)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#6 ('Liver Grafting' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplantation' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations'):ti,ab,kw
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti cirrotici senza trombosi portale e senza estensione neoplastica extraepatica, ma oltre i criteri di Milano, è indicato il trapianto di fegato rispetto ai trattamenti alternativi?

Ricerca per SRs



Trapianto vs. Resezione

MEDLINE (Pubmed) (1 gennaio 2017 to 13 ottobre 2021)

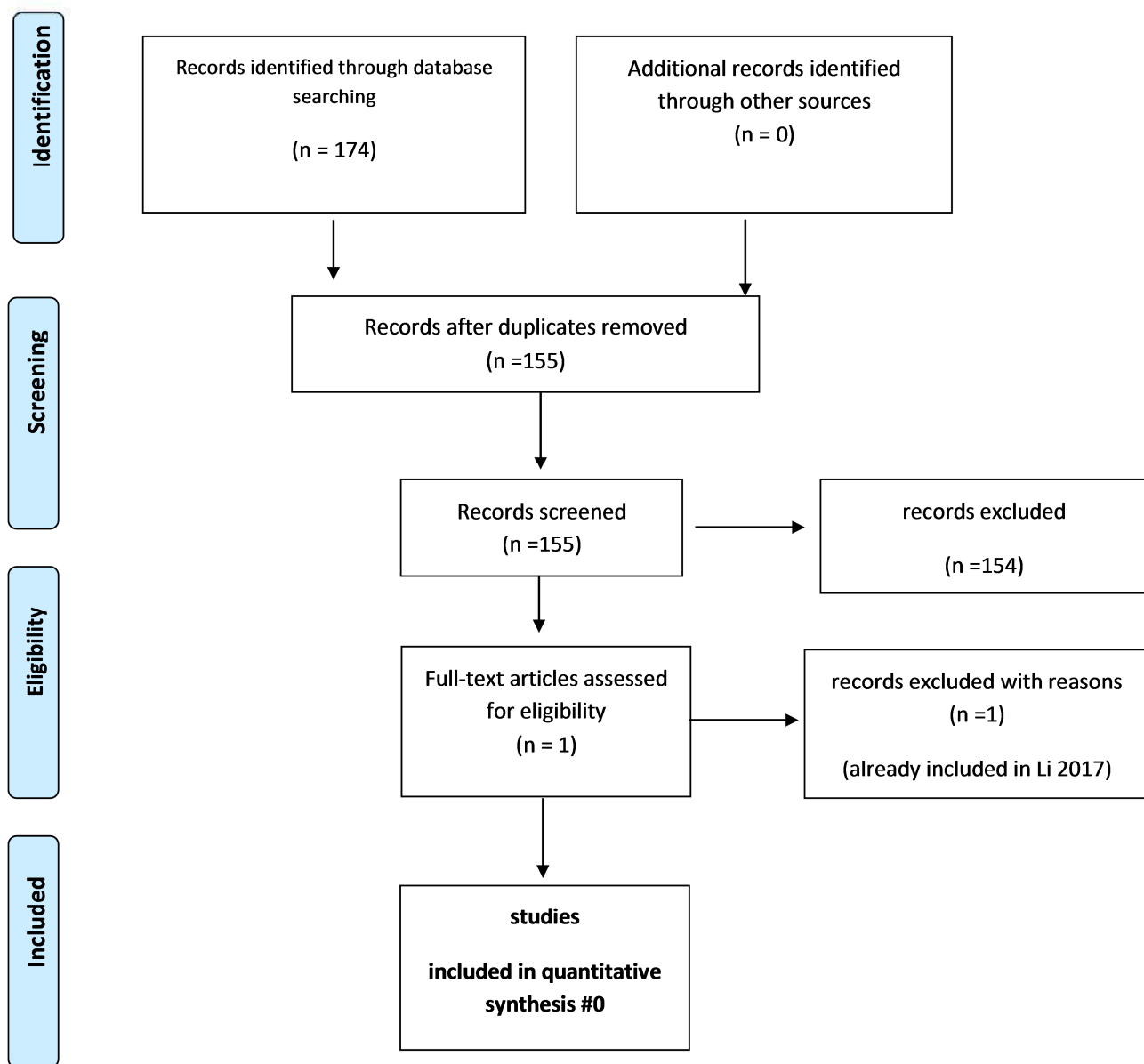
```
((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) )))) AND ("beyond the Milan criteria" OR "beyond Milan criteria")) AND (((("Liver Transplantation"[Mesh]) OR ("Liver Grafting"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantations"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantation"[Title/Abstract] OR "Liver Transplant"[Title/Abstract] OR "Liver Transplants"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantation"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantations"[Title/Abstract]))) AND (((("Prospective Studies"[Mesh]) OR "Retrospective Studies"[Mesh]) OR ((Prospective[Text Word] OR Retrospective[Text Word])) AND (Studies[Text Word]))) Filters: from 2017/1/1 - 2021/10/13
```

Embase (Embase.com) (1 gennaio 2017 to 13 Ottobre 2021)

```
#1 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatocellular:ti,ab OR 'liver cell carcinoma':ti,ab OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatoma*:ti,ab OR 'liver neoplasm':ti,ab OR 'hepatic neoplasm':ti,ab OR 'cancer of liver':ti,ab OR 'hepatocellular cancer':ti,ab OR 'hepatic cancer':ti,ab OR 'liver cancer':ti,ab OR 'cancer of the liver':ti,ab  
#2 'liver cell carcinoma'/exp/mj  
#3 'liver tumor'/exp/mj  
#4 #1 OR #2 OR #3  
#5 'beyond the milan criteria' OR 'beyond milan criteria'  
#6 #4 AND #5  
#7 'liver transplantation'/exp/mj  
#8 'liver grafting' OR 'liver transplantations' OR 'liver transplantation' OR 'liver transplant' OR 'liver transplants' OR 'hepatic transplantation' OR 'hepatic transplantations':ti,ab  
#9 #7 OR #8  
#10 #6 AND #9  
#11 #10 AND ('cohort analysis'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)  
#12 #10 AND ('cohort analysis'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de) AND [2017-2021]/py  
#13 #12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
```



Ricerca per Studi primari: Trapianto vs resezione



Ricerca per Studi primari_Trapianto verso altre terapie

MEDLINE (Pubmed) (1990 to 13 Ottobre 2021)

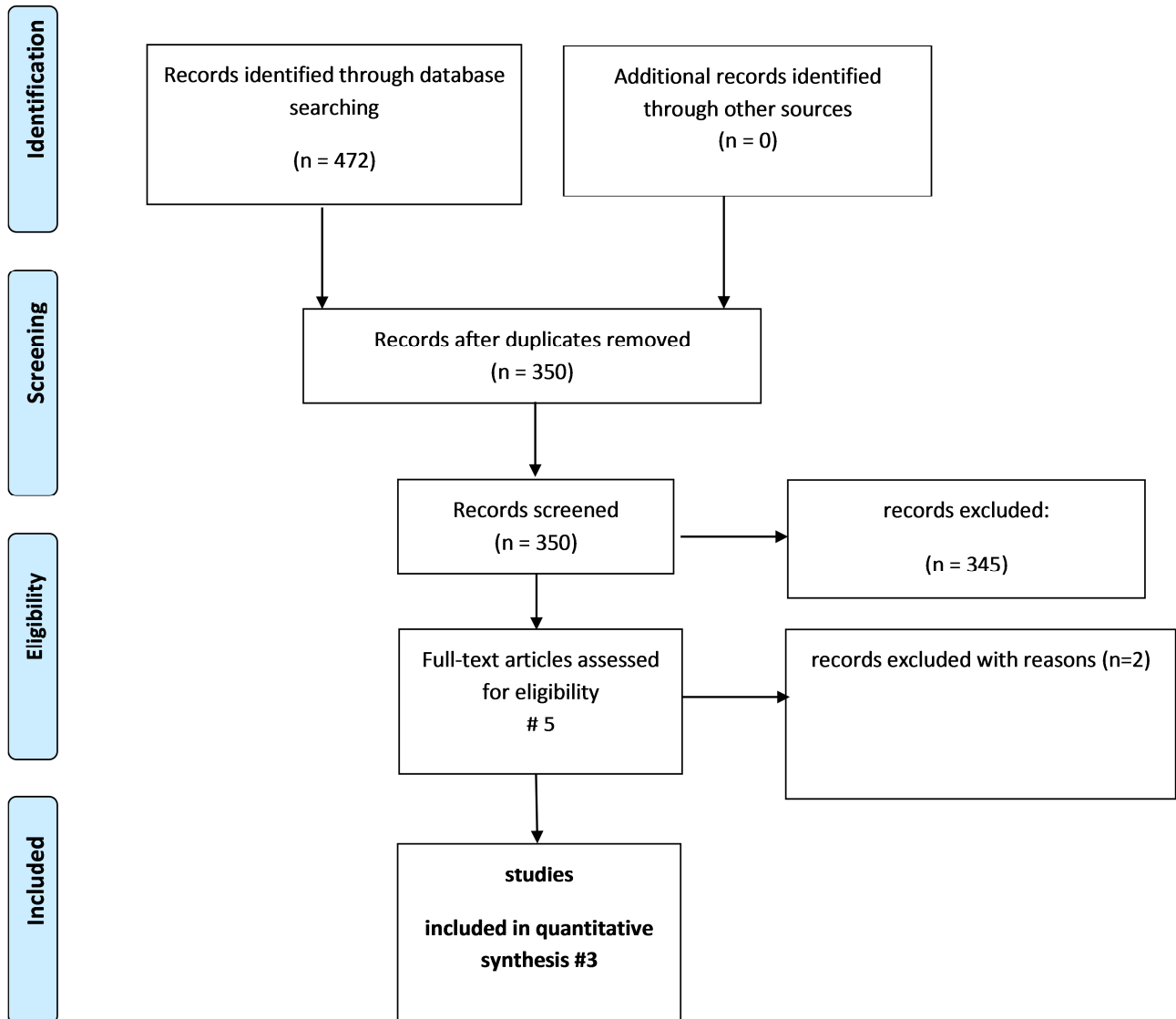
((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma*"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))))))) AND ("beyond the Milan criteria" OR "beyond Milan criteria")) AND (((("Radiofrequency Ablation"[Mesh] OR "Radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "percutaneous radiofrequency ablation"[Title/Abstract] OR "Microwaves"[Mesh] OR "microwave ablation") OR ("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR (Chemoembolization[Title/Abstract] OR "transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transarterial chemoembolization"[Title/Abstract])) OR ("Embolization, Therapeutic"[Mesh:NoExp]) OR (Radioembolization[Title/Abstract] OR "transarterial radioembolization"[Title/Abstract])) OR ("Locoregional Therapy[Title/Abstract]) OR (((("Liver Transplantation"[Mesh]) OR ("Liver Grafting"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantations"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantation"[Title/Abstract] OR "Liver Transplant"[Title/Abstract] OR "Liver Transplants"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantation"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantations"[Title/Abstract]))) AND (((("Prospective Studies"[Mesh]) OR "Retrospective Studies"[Mesh]) OR ((Prospective[Text Word] OR Retrospective[Text Word])) AND (Studies[Text Word]))))

Embase (Embase.com) (1974 a 013 Ottobre 2021)

#1 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatocellular:ti,ab OR 'liver cell carcinoma':ti,ab OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatoma*:ti,ab OR 'liver neoplasm':ti,ab OR 'hepatic neoplasm':ti,ab OR 'cancer of liver':ti,ab OR 'hepatocellular cancer':ti,ab OR 'hepatic cancer':ti,ab OR 'liver cancer':ti,ab OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'liver cell carcinoma'/exp/mj
#3 'liver tumor'/exp/mj
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 'beyond the milan criteria' OR 'beyond milan criteria'
#6 #4 AND #5
#7 'liver transplantation'/exp/mj
#8 'liver grafting' OR 'liver transplantations' OR 'liver transplantation' OR 'liver transplant' OR 'liver transplants' OR 'hepatic transplantation' OR 'hepatic transplantations':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 'radiofrequency ablation'/exp/mj OR 'microwave radiation'/exp/mj OR 'chemoembolization'/exp/mj OR 'radioembolization'/exp/mj
#11 'radiofrequency ablation' OR 'percutaneous radiofrequency ablation':ti,ab
#12 'microwave radiation' OR 'microwave ablation':ti,ab
#13 'transcatheter arterial chemoembolization':ti,ab
#14 'transarterial chemoembolization':ti,ab
#15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 #9 OR #15
#17 #6 AND #16
#17 AND ('cohort analysis'/de OR 'controlled study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)



Ricerca per Studi primari_Trapianto verso altre terapie



Elenco studi esclusi:

1.	Aravinthan A, Bruni S, Doyle A, et al. (2017). Liver Transplantation is a Preferable Alternative to Palliative Therapy for Selected Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 24:1843-1851.
2.	Beumer BR, de Wilde RF, Metselaar HJ, et al. (2021). The Treatment Effect of Liver Transplantation versus Liver Resection for HCC: A Review and Future Perspectives. <i>Cancers (Basel)</i> .24;13(15):3730. <i>Oncotarget</i> 8(12):20418-20427.
3.	Chang L, Wang Y, Zhang J, et al. (2017). The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies.
4.	De Sousa E, Calil, I., Tustumi, F., et al. (2021). Comparison between Milan and UCSF criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Gastroenterol Hepatol</i> .5;6:11.
5.	Emyoo T, Utako P, Yamashiki N, et al. outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria: a systematic review and meta-analysis. <i>AASLD Abstracts Su 1421</i> .
6.	Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., et al. (2018). Therapies for Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Hepatology</i> 67(1), 381–400.
7.	Lerut J, Foguene M, Lai Q. (2021). Hepatocellular cancer selection systems and liver transplantation: from the tower of babel to an ideal comprehensive score. <i>Updates Surg.</i> 73(5):1599-1614.
8.	Majumdar, A., Roccarina, D., Thorburn, D., et al. (2017). Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011650</i> .
9.	Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. (2017). Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. <i>Liver Transpl.</i> 23(6):836-844.
10.	Murali, A. R., Patil, S., Phillips, K. T., et al. (2017). Locoregional Therapy With Curative Intent Versus Primary Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma : Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transplantation</i> 101(8): e249–e257.
11.	Parikh N, Waljee A, Singal A. (2015). Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. <i>Transplantation</i> 21:1142-1152.
12.	Proneth A, Zeman F, Schlitt H, et al. (2014). Is Resection or Transplantation the ideal Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis if Both Are Possible? A Systematic Review and Metaanalysis. <i>Ann Surg Oncol.</i> 21:3096–3107.
13.	Ravaioli, M., Ercolani, G., Neri, F., Cescon, M., et al. (2014). Liver transplantation for hepatic tumors : a systematic review. <i>World J Gastroenterol.</i> 20(18), 5345–5352.
14.	Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D, et al. (2017). Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD011649</i> .
15.	Schoenberg, M. B., Bucher, J. N., Vater, A., et al. (2017). Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. <i>Deutsches Ärzteblatt International</i> 2017; 114: 519–26
16.	Shen J, Wen T, Yan L, et al. (2017). Transplantation versus hepatectomy for HCC beyond the Milan criteria: A propensity score analysis. <i>Int J Surg.</i> 44:33-42.
17.	Sotiropoulos, G, Druhe N, Sgourakis G, et al. (2009). Liver Transplantation , Liver Resection , and Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis : Which Is the Best Oncological Approach ? <i>Dig dis Sci.</i> 54:2264–2273.
18.	Talacic E, Janek E, Mikalauskas S, et al. (2021). Liver Transplantation in Malignancies: A Comprehensive and Systematic Review on Oncological Outcome. <i>Clinical Therapeutic Review</i> 37:302-313.
19.	Xiong, Q., He, L., & Gao, H. (2016). Harm and Benefits of Salvage Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. <i>Transplant Proc.</i> 48(10):3336–3347.
20.	Yadav D, Chen W, Bai X, et al. Salvage Liver Transplant versus Primary Liver Transplant for Patients with Hepatocellular Carcinoma. <i>Ann Transpl.</i> 23:524-545.
21.	Zheng Z, Liang W, Milgrom D, et al. (2014). Liver Transplantation Versus Liver Resection in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. <i>Transplantation</i> 97: 227Y234.

APPENDICE F
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q7

QUESITO 7

Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato "in prima linea", resezione o termoablazione), è indicata la resezione o termoablazione seguita da trapianto in caso di recidiva/progressione (trapianto "di salvataggio") rispetto al trapianto proposto in prima linea?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato "in prima linea", resezione o termoablazione)
INTERVENTO:	Resezione o termoablazione + eventuale trapianto "di salvataggio" alla recidiva neoplastica
CONFRONTO:	Trapianto "in prima linea"
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Recidiva; Complicanze vie biliari; Sepsis; sanguinamento post-operatorio; complicanze vascolari; mortalità operatoria;
SETTING:	ambulatorio, ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto. Assenti: Cillo, Piscaglia, Dionisi

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>L'analisi del ruolo del trapianto cosiddetto "di salvataggio" (SLT), eseguito alla comparsa della recidiva tumorale dopo trattamento potenzialmente radicale (resezione o termoablazione) è particolarmente complessa per i diversi fattori che possono influenzarne il risultato, quali: a) caratteristiche del primo tumore; b) tipo di ricorrenza (precoce o tardiva, singola o multifocale, intraepatica locale o distante); c) applicabilità di terapie alternative al trapianto; d) tempi di attesa in lista per SLT e) disponibilità di trapianto da vivente (LDLT). In virtù di questa complessità, non sono purtroppo disponibili studi randomizzati e controllati che confrontano il SLT con il trapianto in prima linea.</p> <p>Vanno considerati due elementi che giocano potenzialmente a favore della strategia terapia radicale (resezione o termoablazione) seguita da SLT vs. trapianto in prima linea.</p> <p>Il primo elemento è che la proporzione di pazienti non eleggibili al SLT al momento della recidiva dell'HCC è estremamente variabile e dipende dalla selezione dei pazienti da sottoporre a resezione o termoablazione, dalla efficienza della sorveglianza della recidiva, e dai criteri trapiantologici adottati al momento della recidiva stessa (1).</p> <p>Uno studio (2) mostra però un secondo elemento potenzialmente a favore della strategia che include il SLT. Ben il 36% dei pazienti sottoposti a resezione epatica</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma





	<p>non ha sviluppato recidiva di HCC durante il periodo di follow-up dello studio. Esiste cioè una proporzione di pazienti che può “guarire” anche dopo una potenziale terapia curativa non trapiantologica, e questo implica un chiaro “risparmio netto” di organi rispetto alla strategia del trapianto in prima linea. Se poi includiamo nel concetto di “successo” della strategia che include il SLT, oltre ai pazienti senza recidiva, anche i pazienti sottoposti a SLT che non hanno avuto ricorrenza post trapianto, il tasso di successo sale al 56% (2).</p> <p>Il secondo elemento, quello più importante, potenzialmente a favore della strategia che include il SLT è il problema della drammatica discrepanza tra la scarsa risorsa di donazione e la “domanda” di trapianto (3). Il paziente con HCC trattabile con terapie potenzialmente curative (resezione o termo-ablazione) compete infatti con altri pazienti che hanno una forte indicazione al trapianto nella stessa area geografica, che sono non solo pazienti con HCC non trattabile con terapie curative, ma anche pazienti con cirrosi scompensata od altre patologie epatiche benigne o maligne (3). Anche la scelta della strategia che include il SLT si ispira quindi al principio del “beneficio del trapianto” (guadagno prognostico rispetto a possibili terapie alternative) con l’obiettivo di fornire gli organi disponibili ai pazienti senza alternative terapeutiche potenzialmente radicali (4). Si ispira inoltre al principio della limitazione del “danno agli altri pazienti in lista d’attesa”, poiché ogni qualvolta decido di assegnare un organo in prima linea ad un paziente con HCC potenzialmente trattabile con terapie radicali, si aumenta contestualmente il tempo di attesa per il trapianto dei pazienti in lista che quindi vengono esposti ad un ulteriore aggiuntivo di morte in lista o uscita per progressione neoplastica dalla lista stessa (3).</p> <p>Quindi, E’ evidente che se tale confronto viene effettuato nella prospettiva della “intenzione di trattare” il trapianto potrebbe dimostrare di essere “gerarchicamente” superiore in termini di sopravvivenza globale e libera di malattia rispetto a qualsiasi terapia alternativa e indipendentemente dallo stadio tumorale, (5) e questo per due vantaggi intrinseci del trapianto: a) è la terapia oncologicamente più radicale (viene asportato l’intero organo); b) è l’unica terapia che cura simultaneamente sia il tumore che la epatopatia cronica sottostante. La possibilità di effettuare un SLT dopo una terapia alternativa potenzialmente radicale (resezione o termoablazione) potrebbe essere in grado di colmare solo parzialmente questo “gap” intrinseco, poiché, come dimostrato in uno studio multicentrico retrospettivo europeo (6), solo una parte (un terzo in questo studio) dei pazienti potenzialmente trapiantabili in prima linea, rimane eleggibile al SLT al momento della recidiva neoplastica (6).</p> <p>La possibile perdita dell’accessibilità al SLT al momento della recidiva neoplastica potrebbe rappresentare dunque il principale limite di questa strategia.</p>	
<h3>Effetti desiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione delle stesse fino al 26 settembre 2021, senza limitazioni di lingua ma limitata alle revisioni sistematiche. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo. La strategia di ricerca ha identificato 452 documenti, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 34 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in estenso.</p> <p>Quindici studi rispondevano ai criteri di inclusione: 5 revisioni sistematiche (SRs) (Li 2012, Xiong 2016, Zhu 2013, Murali 2017, Yadav 2018) (7-11) e 10 studi primari. Tutti gli studi primari erano inclusi nella SR più recente (Yadav 2018) (11); non è stato identificato alcuno studio pubblicato dopo il 2018 e non incluso nella SR. In conclusione, 33 pubblicazioni sono state escluse.</p> <p><i>È stata considerata la Sr Yadav 2018, in quanto più aggiornata e di migliore qualità metodologica</i></p> <p>La revisione include studi comparativi che confrontano trapianto di salvataggio dopo resezione epatica vs trapianto in prima linea in pazienti con HCC. La revisione include 20 studi di coorte (retrospettivi o caso-controllo) pubblicati fra il 2003 e il 2017 per un totale di 9879 pazienti. L’età dei partecipanti variava da 40 a 70 anni. La durata media del follow-up variava da 12 mesi a 5 anni.</p> <p>Gli studi primari sono stati condotti in Francia, Corea, Spagna, Italia, Cina, USA e India.</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trapianto "in prima linea"	Rischio con resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio"			
Mortalità follow-up: medio 1 anni	Popolazione in studio		OR 0.86 (0.75 a 0.98)	9725 (19 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○ Bassa
	770 per 1.000	742 per 1.000 (715 a 767)			
Mortalità follow-up: medio 3 anni	Popolazione in studio		OR 0.85 (0.76 a 0.96)	9649 (18 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○ Bassa
	591 per 1.000	551 per 1.000 (523 a 581)			
Mortalità follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		OR 0.85 (0.76 a 0.96)	9756 (18 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○ Bassa
	523 per 1.000	483 per 1.000 (455 a 513)			
Recidiva follow-up: medio 1 anni	Popolazione in studio		OR 0.86 (0.75 a 0.99)	8868 (13 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○ Bassa
	700 per 1.000	668 per 1.000 (637 a 698)			
Recidiva follow-up: medio 3 anni	Popolazione in studio		OR 0.56 (0.39 a 0.81)	6910 (14 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○ Bassa
	114 per 1.000	67 per 1.000 (48 a 95)			
Recidiva follow-up: medio 5 anni	Popolazione in studio		OR 0.75 (0.66 a 0.86)	8842 (12 studi osservazionali)	⊕⊕○ ○
	471 per 1.000	400 per 1.000			

	(370 a 434)			Bassa																				
Effetti indesiderabili																								
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione delle stesse fino al 26 settembre 2021, senza limitazioni di lingua o di tipo di pubblicazione. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo. La strategia di ricerca ha identificato 452 documenti, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 35 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso.</p> <p>Quindici studi rispondevano ai criteri di inclusione: 5 revisioni sistematiche (SRs) (Li 2012, Xiong 2016, Zhu 2013, Murali 2017, Yadav 2018) (7-11) e 10 studi primari. Tutti gli studi primari erano inclusi nella SR più recente (Yadav 2018) (11); non è stato identificato alcuno studio pubblicato dopo il 2018 e non incluso nella SR. In conclusione, 34 pubblicazioni sono state escluse.</p> <p>È stata considerata la Sr Yadav 2018, in quanto più aggiornata e di migliore qualità metodologica</p> <p>La revisione include studi comparativi che confrontano trapianto di salvataggio dopo resezione epatica vs trapianto in prima linea in pazienti con HCC. La revisione include 20 studi di coorte (retrospettivi o caso-controllo) pubblicati fra il 2003 e il 2017 per un totale di 9879 pazienti. L'età dei partecipanti variava da 40 a 70 anni. La durata media del follow-up variava da 12 mesi a 5 anni.</p> <p>Gli studi primari sono stati condotti in Francia, Corea, Spagna, Italia, Cina, USA e India.</p>																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con trapianto "in prima linea"</th> <th>Rischio con resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio"</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complicanze vie biliari</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 1.14 (0.94 a 1.40)</td> <td rowspan="2">8172 (9 studi osservazionali)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Bassa^a</td> <td rowspan="2"><i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può determinare piccole o nessuna differenza nelle complicanze delle vie biliari rispetto al trapianto in prima linea</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td>109 per 1.000</td> <td>122 per 1.000 (103 a 146)</td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con trapianto "in prima linea"	Rischio con resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio"	Complicanze vie biliari	Popolazione in studio		OR 1.14 (0.94 a 1.40)	8172 (9 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Bassa^a	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può determinare piccole o nessuna differenza nelle complicanze delle vie biliari rispetto al trapianto in prima linea</i>		109 per 1.000	122 per 1.000 (103 a 146)
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti																	
	Rischio con trapianto "in prima linea"	Rischio con resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio"																						
Complicanze vie biliari	Popolazione in studio		OR 1.14 (0.94 a 1.40)	8172 (9 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Bassa^a	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può determinare piccole o nessuna differenza nelle complicanze delle vie biliari rispetto al trapianto in prima linea</i>																		
	109 per 1.000	122 per 1.000 (103 a 146)																						

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Sepsi	Popolazione in studio		OR 1.14 (0.63 a 2.06)	782 (5 studi osservazionali)	 Molto bassa^{a,b}	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può avere un effetto piccolo o nullo sulla frequenza di spesi sepsi ma l'evidenza è molto incerta</i>
		120 per 1.000	135 per 1.000 (79 a 220)				
	sanguinamento post-operatorio	Popolazione in studio		OR 1.32 (1.03 a 1.71)	8172 (9 studi osservazionali)	 Bassa^a	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può determinare differenza sul sanguinamento post-operatorio rispetto al trapianto in prima linea</i>
		56 per 1.000	73 per 1.000 (58 a 93)				
Complicanze vascolari	Popolazione in studio		OR 1.35 (0.98 a 1.85)	8172 (9 studi osservazionali)	 Bassa^a	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può determinare piccole o nessuna differenza nelle complicanze vascolari rispetto al trapianto in prima linea</i>	
	33 per 1.000	45 per 1.000 (33 a 60)					
mortalità operatoria	Popolazione in studio		OR 2.00 (1.21 a 3.31)	427 (12 studi osservazionali)	 Bassa^a	<i>Resezione o terapia locoregionale + eventuale trapianto "di salvataggio" può aumentare mortalità operatoria rispetto al trapianto in prima linea.</i>	
	428 per 1.000	599 per 1.000 (475 a 712)					
<p>a. I dati derivano da studi datati, nei quali verosimilmente non veniva utilizzato l'approccio resettivo in laparoscopia (solo 4 studi riportano questa informazione e solo in uno studio l'approccio laparoscopico è stato utilizzato nel 50% dei pazienti). I risultati in termini di complicanze/effetti indesiderabili sono scarsamente applicabili alla realtà attuale.</p> <p>b. pochi eventi. OIS non raggiunto</p>							
<h3>Qualità delle prove</h3> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata bassa.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tutti gli esiti desiderabili: La certezza è bassa in quanto deriva da studi osservazionali, anche se aggiustano le analisi per i principali fattori di confondimento. ● Tutti gli esiti indesiderabili: la certezza molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali, anche se aggiustano le analisi per i principali fattori di confondimento, per imprecisione della stima e "mancanza di generalizzabilità": i dati derivano da studi datati, nei quali verosimilmente non veniva utilizzato l'approccio resettivo in laparoscopia (solo 4 studi riportano questa informazione e solo in uno studio l'approccio laparoscopico è stato utilizzato nel 50% dei pazienti). I risultati in termini di complicanze/effetti indesiderabili sono scarsamente applicabili alla realtà attuale. 	
<h3>Valori</h3> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 528 records. Sono stati acquisiti in extenso 22 studi che sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Riguardo agli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) e ad un trattamento che deteriora la funzione epatica in modo permanente (54.35%).</p>	
<h3>Bilancio degli effetti</h3> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 																													
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 464 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda, invece, i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021.</p> <p>Tabella 1. Costi unitari delle prestazioni in Italia.</p> <table border="1" data-bbox="376 946 1496 1385"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">REVERSAL</th> <th style="text-align: center;">N.</th> <th style="text-align: center;">Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita per patologia oncologica</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">200 €</td> </tr> <tr> <td>Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">350 €</td> </tr> <tr> <td>RX torace (due proiezioni)</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">40 €</td> </tr> <tr> <td>TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">140 €</td> </tr> <tr> <td>Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfoadenectomie</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">4.700 €</td> </tr> <tr> <td>Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfoadenectomie</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">5.500 €</td> </tr> <tr> <td>Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">3.500 €</td> </tr> <tr> <td>Trapianto del fegato</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: right;">50.000 €</td> </tr> </tbody> </table>	REVERSAL	N.	Importo del rimborso	Visita per patologia oncologica	1	200 €	Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero	1	350 €	RX torace (due proiezioni)	1	40 €	TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	1	140 €	Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfoadenectomie	1	4.700 €	Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfoadenectomie	1	5.500 €	Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)	1	3.500 €	Trapianto del fegato	1	50.000 €	
REVERSAL	N.	Importo del rimborso																											
Visita per patologia oncologica	1	200 €																											
Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero	1	350 €																											
RX torace (due proiezioni)	1	40 €																											
TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	1	140 €																											
Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfoadenectomie	1	4.700 €																											
Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfoadenectomie	1	5.500 €																											
Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)	1	3.500 €																											
Trapianto del fegato	1	50.000 €																											

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 464 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati identificati 2 studi di costo-efficacia.</p> <p>Lo studio di Majno e coll. del 2000 (12) è relativo alla valutazione costo efficacia del trapianto in prima linea rispetto al trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale in pazienti con HCC singolo ≤ 5 cm assumendo età < 60 anni, Child-Pugh A, entro e oltre i criteri di trapiantabilità. La prospettiva con cui sono stati analizzati i costi non è esplicitata e neanche l'orizzonte temporale.</p> <p>La valutazione economica mediante modelli di simulazione di Markov è stata condotta prendendo in considerazione tre scenari: 1) tasso di ricaduta annuale del 15% dopo la resezione e 80% di trapiantabilità dopo ricaduta; 2) tasso di ricaduta annuale del 20% dopo la resezione e 60% di trapiantabilità dopo ricaduta; 3) tasso di ricaduta annuale del 25% dopo la resezione e 40% di trapiantabilità dopo ricaduta.</p> <p>I risultati sono riportati in termini di rapporto costo/effectiveness. Non sono stati calcolati i QALY.</p> <p>Considerando le caratteristiche dei pazienti descritte sopra, il trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale ha comportato un'aspettativa di vita più lunga e un'aspettativa di vita aggiustata alla qualità a un costo inferiore rispetto al trapianto in prima linea in tutti gli scenari ipotizzati.</p> <p>In particolare, il risultato dell'analisi ha mostrato un rapporto costo-effectiveness del trapianto di salvataggio dopo epatectomia parziale di \$ 206,920 e per il trapianto in prima linea di \$ 255,557 in generale.</p> <p>Lo studio di Landmann 2011 (13) è relativo alla valutazione costo efficacia del trapianto in prima linea rispetto al trapianto di salvataggio dopo resezione epatica o RFA in pazienti con HCC singolo ≤ 5 cm o con ≤ 3 tumori ciascuno ≤ 3 cm in classe Child-Pugh A, utilizzando un orizzonte temporale di 10 anni. La prospettiva con cui sono stati analizzati i costi non è esplicitata.</p> <p>La valutazione economica mediante modelli di simulazione di Markov è stata condotta prendendo in considerazione studi di analisi dei costi o costi estratti dal Medicare database, mentre i risultati sull'efficacia sono stati estrapolati da una revisione sistematica della letteratura. Per tenere in considerazione l'inflazione, tutti i valori monetari sono stati aggiustati alla valuta dei dollari americani del 2008. Utilizzando il Consumer Price Index e un tasso di sconto costante del 3%. I risultati sono stati calcolati in QALY.</p> <p>Considerando le caratteristiche dei pazienti descritte sopra, il trapianto di prima linea è risultato superiore e dominante rispetto sia al trapianto di salvataggio</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

dopo sia resezione epatica sia al trapianto di salvataggio dopo RFA.
In particolare, si faccia riferimento alla tabella sottostante per il calcolo dei QALY.

Table 2 Results of the base case Markov decision analysis model

Strategy	Cost, US\$	Incremental cost, US\$	Effectiveness, QALY	Incremental effectiveness, QALY	Cost-effectiveness, US\$/QALY
POLT	286 000	–	5.5	–	51.8
RFA	290 000	4 000	3.9	–1.6	74.0
Resection	296 000	9 000	3.1	–2.5	96.1

Both RFA and hepatic resection are dominated by POLT
QALY, quality-adjusted life year; POLT, primary orthotopic liver transplantation; RFA, radiofrequency ablation

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 528 records. Sono stati acquisiti in extenso 22 studi che sono stati esclusi perché non pertinenti.</p>	<p>Il trapianto "di salvataggio" ottimizza il "beneficio" dell'intervento (inteso come differenza di sopravvivenza offerta dal trapianto rispetto ad altra terapia radicale) e riduce la richiesta di organi da trapiantare.</p> <p>In una condizione di insufficiente disponibilità di organi trapiantabili, questa strategia consente un utilizzo più equo degli organi disponibili offrendoli soprattutto ai pazienti non suscettibili di trattamenti radicali alternativi al trapianto, i quali avrebbero il maggiore svantaggio in termini di sopravvivenza dal non essere trapiantati.</p>

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ● Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 528 records. Sono stati acquisiti in extenso 22 studi che sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>E' stato quindi preso in considerazione il sondaggio eseguito da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato L'accettabilità del trapianto per il paziente è risultata elevata: Il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78-3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisce un aumento di sopravvivenza Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto; tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.</p>	<p>Probabilmente NO per i pazienti, in quanto il trapianto offre una qualità di vita superiore (curando sia il tumore che la malattia epatica sottostante) ed evita il rischio (seppure basso) di non fattibilità del trapianto "di salvataggio" conseguente al superamento dell'età limite prevista per l'intervento o a causa di una recidiva con caratteristiche oncologiche di non trapiantabilità.</p> <p>Probabilmente SI per i clinici, in quanto il trapianto "di salvataggio" ottimizza il "beneficio" dell'intervento (inteso come differenza di sopravvivenza offerta dal trapianto rispetto ad altra terapia radicale) e riduce la richiesta di organi da trapiantare, consentendo un utilizzo più equo degli organi disponibili.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 528 records. Sono stati acquisiti in extenso 22 studi. Sono stati esclusi 21 studi per le seguenti ragioni: partecipanti non nei criteri di inclusione (10), non</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none">● Sì○ Varia○ Non so	<p>esiti d'interesse (11). In conclusione, un solo studio è stato incluso (Van Kleek 2006) (14).</p> <p>Lo studio di Van Kleek 2006 (14) ha analizzato, tramite interviste ai clinici, informazioni relative ai centri trapianti e alle terapie per HCC. Ottantanove clinici (39 epatologi, 41 chirurghi trapiantisti e altri 9 non hanno specificato la specializzazione) su 174 (51%) hanno completato l'intervista. La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all'anno. Nel 39% di questi centri, la durata dell'attesa in lista per trapianto variava da 3 a 6 mesi, per il 29% variava da 6 a 12 mesi e per il 28% da 0 a 3 mesi. L'82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di aderire ai criteri di Milano per la selezione dei pazienti da trapiantare; Il 41% degli intervistati prende in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati, infine, dichiara di trattare l'HCC prima del trapianto.</p> <p>Di seguito un prospetto delle maggiori terapie utilizzate:</p> <p>Chemioembolizzazione transarteriosa: 57 (80%) Termoablazione con radiofrequenze: 56 (79%) Ablazione con etanolo: 23 (32%) Resezione: 15 (21%) Altre: 5 (7%).</p> <p>Inoltre, sono stati considerati gli studi inclusi per la valutazione di efficacia, che riportavano informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per il trapianto ed il numero di esclusioni dalla medesima. Sono stati inclusi 9 studi (15-23).</p>	
---	---	--

Tempo al trapianto

STUDIO	INTERVENTO (Trapianto di salvataggio)	CONTROLLO (Trapianto in prima linea)	NOTE
Adam 2003	Media (SD) 1.9±1.3 mesi N=17	Media (SD) 3.1±3.3 mesi N=195	Durante il tempo di attesa per il trapianto, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento per HCC (TACE e/o trattamento locale) senza differenza tra i 2 gruppi.
Belghiti 2003	Mediana (range): 5 (1-17) mesi N=18	Mediana (range): 3 (1-14) mesi N=70	In questo studio, la progressione del tumore durante il periodo di attesa per il trapianto è stato il più importante impedimento all'intervento
Del Gaudio 2008	Media (SD) 8.2±6.5 mesi N=16	Media (SD) 5.5±6.4 mesi N=147	Durante il tempo di attesa per il trapianto, 10 (62%) pazienti nel gruppo di salvataggio, sono stati trattati prima dell'intervento con: TACE, RFA e PEI. Nel gruppo di controllo sono stati pretrattati nello stesso modo solo il 46% dei pazienti.
Liu 2012	Mediana (range): 2 (1-7) mesi N=39	Median (range): 3 (1-10) mesi N=180	
Margarit 2005	Tutti i candidati al trapianto (N=42) che sono stati inclusi nella lista d'attesa hanno aspettato l'intervento in media per 95 giorni, con un intervallo che è variato tra 15 e 150 giorni.		
Sapisochin 2010	Mediana (range): 75 (9-215) giorni N=17	Mediana (range): 74 (3-225) giorni N=34	
Scatton 2008	Media (SD): 15±9 mesi (mediana 13 mesi; range: 2-43 mesi) N=20		
Vennarecci 2007	Mediana (range): 4.2 (14 giorni – 11) mesi N=9	Mediana (range): 3.8 (1 giorno – 36) mesi N=37	
Facciuto 2008	Media (range) 3 (1-10 mesi)	media (range) 3 mesi (1-24 mesi) da donatore deceduto Media (range) 2.5 (2-3 mesi) da donatore vivente	

Esclusioni dalla lista di attesa

STUDIO	INTERVENTO (Trapianto di salvataggio)	CONTROLLO (Trapianto in prima linea)
Belghiti 2003	Si stima che il 10% dei pazienti con HCC ed in lista d'attesa per il trapianto sia morto prima di essere sottoposto all'intervento.	
Del Gaudio 2008	Pazienti morti durante l'attesa al trapianto n/N (%): Totale: 43/293 (15%) -Per Progressione: 14/293 (5%) -Per altri motivi: 29/293 (10%) Pazienti esclusi dalla lista di attesa n/N (%): Totale: 29 /293(10%) -Per Progressione: 20/293 (7%) -Per comparsa di altro tumore: 6/293 (2%) -Per altri motivi: 3/293 (1%) N=293	
Liu 2012	morte in lista d'attesa: 5/71 (7%)	

REFERENZE

- 1-Gelli M, Sebagh M, Porcher R, Romanelli E, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Liver Resection for early hepatocellular carcinoma: preoperative predictors of non transplantable recurrence and implications for treatment allocation. *Ann Surg* 2020; 272: 820-826.
- 2-de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, Salloum C, Compagnon P, Feray C, Calderaro J, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2018; 67: 204-215.
- 3-Cillo U, Vitale A, Volk ML, Frigo AC, Feltracco P, Cattelan A, et al. Liver Transplantation for T2 Hepatocellular Carcinoma during the COVID-19 Pandemic: A Novel Model Balancing Individual Benefit against Healthcare Resources. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 19;13(6):1416.
- 4-Vitale A, Volk M, Cillo U. Transplant benefit for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28;19(48):9183-8.
- 5-Vitale A, Farinati F, Pawlik TM, Frigo AC, Giannini EG, Napoli L, et al. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Liver Int*. 2019 Aug;39(8):1478-1489.
- 6-Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg* 2016; 264: 155-63.
- 7-Li HY, Wei YG, Yan LN, et al. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2012;18(19), 2415–2422.
- 8-Murali AR, Patil S, Phillips KT, et al. Locoregional therapy with curative intent versus primary liver transplant for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 2017;101(8), e249–e257.
- 9-Xiong Q, Geng TT, He L, et al. Harm and benefits of salvage transplantation for hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. *Transplantation Proceedings*, 2019;48(10), 3336–3347.
- 10-Yadav D K, Chen W, Bai X, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of Transplantation*, 2018;23, 524–545.
- 11-Zhu Y, Dong J, Wang WL, et al. Short- and long-term outcomes after salvage liver transplantation versus primary liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Transplantation Proceedings*, 2013;45(9), 3329–3342.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- 12-Majno P. Primary Liver resection and Salvage Transplantation or Primart Liver Transplantation in Patients With Single, Small Hepatocellular Carcinoma and Preserved Liver Function: An outcome-Oriented Decision Analysis. *Hepatology* 2000;31:899-906.
- 13-Landman M.P. Which is more cost-effective under the MELD system: primary liver transplantation, or salvage transplantation after hepatic resection or after loco-regional therapy for hepatocellular carcinoma within Milan criteria? *HPB* 2011, 13, 783–791.
- 14- Van Kleek EJ, Schwartz JM, Rayhill SC, et al. (2006). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a survey of practices. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(7), 643–647.
- 15-Adam, R., Azoulay, D., Castaing, D., et al. (2003). Liver Resection as a Bridge to Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: A Reasonable Strategy? *Annals of Surgery*, 238(4), 508–519.
- 16-Belghiti, J., Cortes, A., Abdalla, E. K., et al. (2003). Resection Prior to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, 238(6), 885–893.
- 17-Del Gaudio, M., Ercolani, G., Ravaioli, M., et al. (2008). Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *American Journal of Transplantation*, 8(6), 1177–1185.
- 18-Facciuto M, Koneru B, Rocca J, et al. (2008). Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Annals of Surgical Oncology*, 15(5), 1383–1391.
- 19-Liu, F., Wei, Y., Wang, W., et al. (2012). Salvage Liver Transplantation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma within UCSF Criteria after Liver Resection. *PLoS ONE*, 7(11).
- 20-Margarit, C., Escartín, A., Castells, L., et al. (2005). Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class a patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transplantation*, 11(10), 1242–1251.
- 21-Sapisochin, G., Bilbao, I., Balsells, J., et al. (2010). Optimization of liver transplantation as a treatment of intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence after partial liver resection: Experience of a single European series. *World Journal of Surgery*, 34(9), 2146–2154.
- 22-Scatton, O., Zalinski, S., Terris, B., et al. (2008). Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: Resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transplantation*, 14(6), 779–788.
- 23-Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, et al. (2007). First-line liver resection and salvage liver transplantation are increasing therapeutic strategies for patients with hepatocellular carcinoma and Child A cirrhosis. *Transplantation Proceedings*, 39, 1857–1860.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale, il panel suggerisce di effettuare la resezione epatica seguita, in caso di recidiva neoplastica, da trapianto "di salvataggio" rispetto al trapianto in prima linea (raccomandazione condizionata a favore basata su certezza delle prove bassa)

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

La scelta della resezione con ricorso al trapianto "di salvataggio" in caso di recidiva deve essere fatta con particolare cautela per pazienti che hanno un'età prossima al limite di trapiantabilità e che rischiano pertanto di non poter più usufruire del trapianto di salvataggio nel caso in cui la recidiva si presenti dopo il superamento di tale limite di età.

Questa strategia può essere un modo razionale di gestire il problema dell'insufficienza di organi trapiantabili e quindi delle liste d'attesa al trapianto, specialmente per pazienti con età non prossima al limite di trapiantabilità. Affinché i risultati della resezione siano buoni, è ragionevole scegliere questa opzione per i pazienti con rischio di recidiva più basso, ed organizzare le valutazioni durante il follow-up in modo tale da rendere possibile l'individuazione precoce di eventuali recidive quando il paziente è ancora trapiantabile.

I rappresentanti dei pazienti sottolineano che questa opzione NON dovrebbe essere utilizzata per i pazienti con un'età prossima al limite di trapiantabilità per non rischiare l'esclusione dal trapianto di salvataggio.

Considerazioni per l'implementazione

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Considerato il numero e la distribuzione dei centri di trapianto di fegato attivi sul territorio nazionale, il panel ritiene che i centri non trapiantologici debbano facilitare la valutazione dei pazienti presso il centro trapiantologico di riferimento tramite percorsi di visita prestabiliti, discussioni multidisciplinari congiunte o condivisione telematica della documentazione clinica.

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Nessuna

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (Pubmed) (1966 to 26 Settembre 2021)

((((((((((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract]))))))) AND (('Salvage Therapy'[Mesh]) OR ('Liver Transplantation'[Mesh]) OR ('Liver Grafting'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantations'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplant'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplants'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantations'[Title/Abstract]) OR ((Primary[Title/Abstract] OR salvage[Title/Abstract]) AND (liver transplantation*[Title/Abstract]))) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR 'Meta-Analysis'[Publication Type]) OR 'meta-analysis[Title] OR systematic review'[Title] OR 'meta analy*[Title] OR 'metaanaly*[Title] OR 'Meta-Analysis'[Title])) OR ('systematic literature review'[Title])) OR ('systematic review'[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (1974 a 26 Settembre 2021)

#1 'hepatocellular carcinoma*':ti,ab OR hepatocellular:ti,ab OR 'liver cell carcinoma*':ti,ab OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatoma*':ti,ab OR 'liver neoplasm*':ti,ab OR 'hepatic neoplasm*':ti,ab OR 'cancer of liver':ti,ab OR 'hepatocellular cancer':ti,ab OR 'hepatic cancer':ti,ab OR 'liver cancer':ti,ab OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'liver cell carcinoma'/exp/mj
#3 'liver tumor'/exp/mj
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 'liver grafting' OR 'liver transplantations' OR 'liver transplantation' OR 'liver transplant' OR 'liver transplants' OR 'hepatic transplantation' OR 'hepatic transplantations':ti,ab
#6 (primary OR salvage NEAR/2 liver) AND transplantation*
#7 #5 OR #6
#8 'liver transplantation'/exp/mj
#9 #7 OR #8
#10 #4 AND #9
#11 #4 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
#12 #11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 9) in the Cochrane Library (searched 26 Settembre 2021)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#6 ('Liver Grafting' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplantation' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations'):ti,ab,kw
#7 (Primary OR salvage NEAR/2 liver transplantation*):ti,ab,kw
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 #4 AND #8

MEDLINE (Pubmed) (2018 to 26 Settembre 2021)

((((((((((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract]))))))) AND (('Salvage Therapy'[Mesh]) OR (('Liver Transplantation'[Mesh]) OR (('Liver Grafting'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantations'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplant'[Title/Abstract] OR 'Liver Transplants'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantation'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Transplantations'[Title/Abstract]) OR ((Primary[Title/Abstract] OR salvage[Title/Abstract]) AND (liver transplantation*[Title/Abstract]))))))))

Embase (Embase.com) (2018 a 26 Settembre 2021)

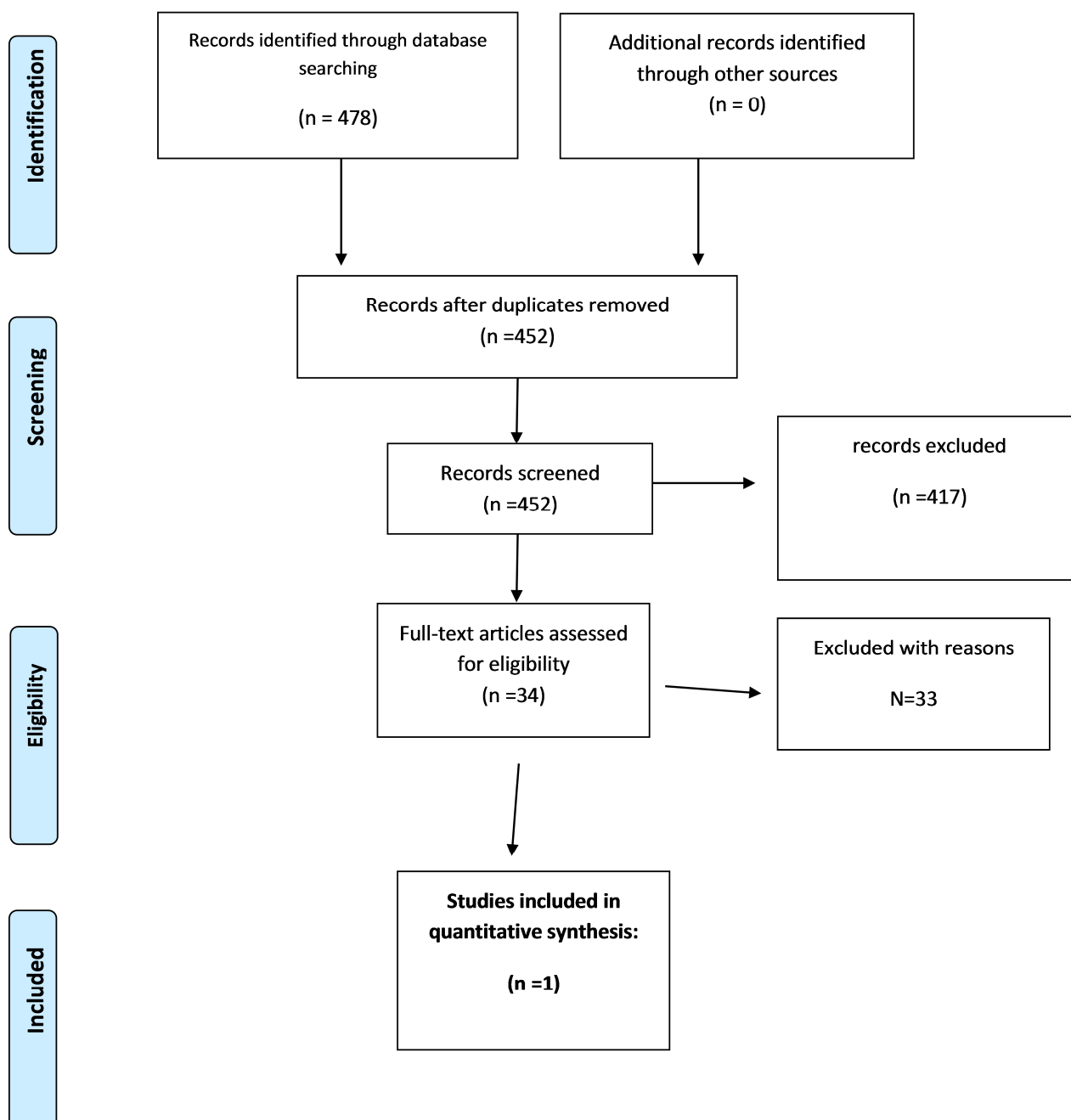
#1 'hepatocellular carcinoma*':ti,ab OR hepatocellular:ti,ab OR 'liver cell carcinoma*':ti,ab OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab OR hepatoma*:ti,ab OR 'liver neoplasm*':ti,ab OR 'hepatic neoplasm*':ti,ab OR 'cancer of liver':ti,ab OR 'hepatocellular cancer':ti,ab OR 'hepatic cancer':ti,ab OR 'liver cancer':ti,ab OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'liver cell carcinoma'/exp/mj
#3 'liver tumor'/exp/mj
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 'liver grafting' OR 'liver transplantations' OR 'liver transplantation' OR 'liver transplant' OR 'liver transplants' OR 'hepatic transplantation' OR 'hepatic transplantations':ti,ab
#6 (primary OR salvage NEAR/2 liver) AND transplantation*
#7 #5 OR #6
#8 'liver transplantation'/exp/mj
#9 #7 OR #8
#10 #4 AND #9
#11 #4 AND #9 AND [01-01-2018]/sd NOT [27-09-2022]/sd AND [2018-2022]/py

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 9) in the Cochrane Library (searched 26 Settembre 2021)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#6 ('Liver Grafting' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplantation' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations'):ti,ab,kw
#7 (Primary OR salvage NEAR/2 liver transplantation*):ti,ab,kw
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 #4 AND #8

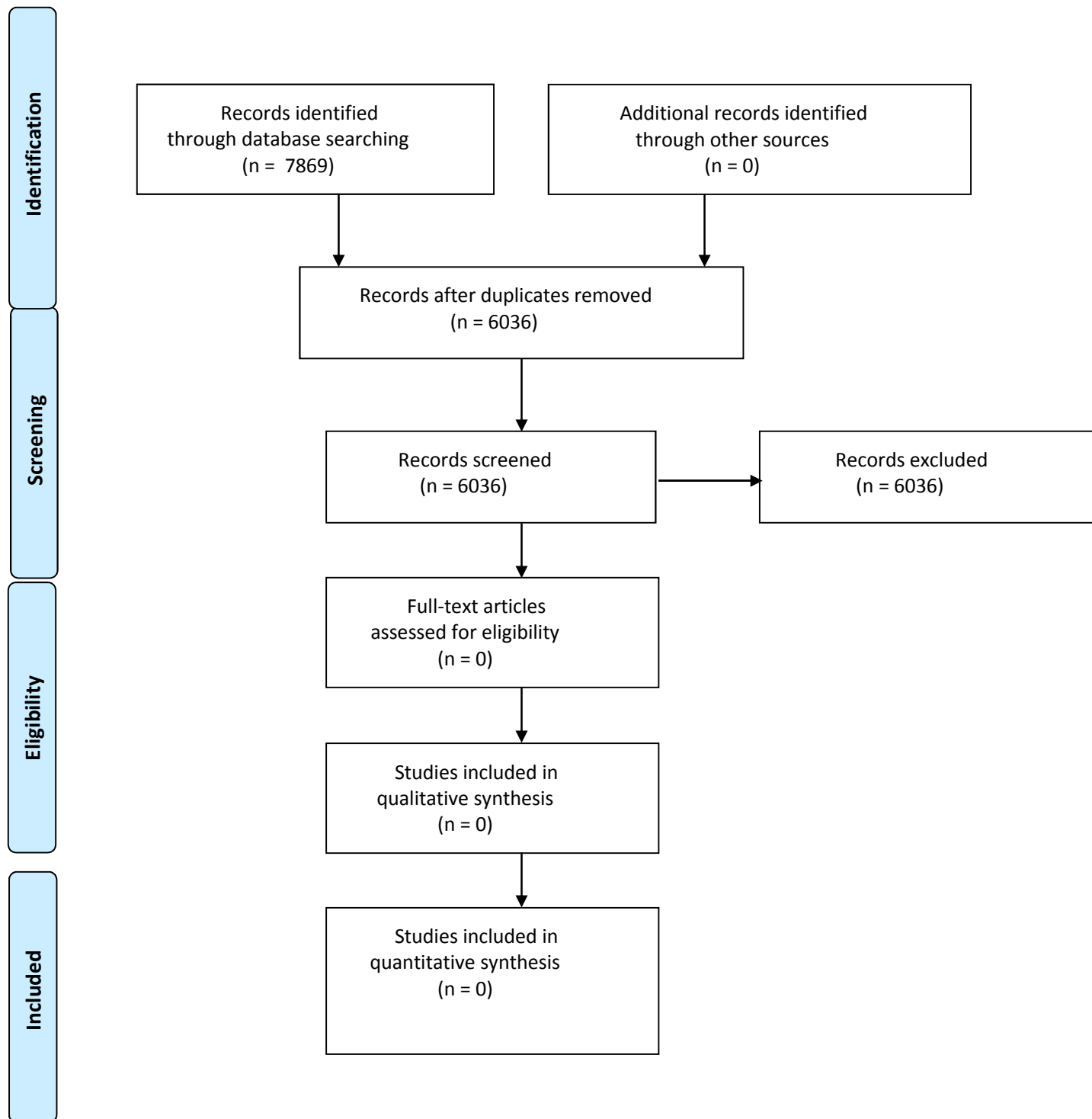


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con HCC singolo >2 cm o multifocale (all'interno dei criteri di trapiantabilità del centro) e con caratteristiche tali da poter essere trattati con ogni terapia potenzialmente radicale (trapianto di fegato "in prima linea", resezione o termoablazione) il trattamento radicale seguito da trapianto "di salvataggio" in caso di recidiva/progressione, è altrettanto efficace del trapianto "in prima linea"?





PRISMA 2009 Flow Diagram_Dal 2018 al 26 settembre 2022



Elenco studi esclusi

1.	Beumer, B. R., de Wilde, R. F., Metselaar, H. J., et al. (2021). The treatment effect of liver transplantation versus liver resection for hcc: A review and future perspectives. <i>Cancers</i> , 13(15), 1–10.
2.	Bhangui, P., Allard, M. A., Vibert, E., et al. (2016). Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: Do both strategies yield similar outcomes? <i>Annals of Surgery</i> , 264(1), 155–163.
3.	Bryce, K., & Tsochatzis, E. A. (2017). Downstaging for hepatocellular cancer: Harm or benefit? <i>Translational Gastroenterology and Hepatology</i> , 2(DEC).
4.	Chan, D. L., Alzahrani, N. A., Morris, D. L., & Chua, T. C. (2014). Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 29(1), 31–41.
5.	Cherqui, D., Laurent, A., Mocellin, N., Tayar, C., et al. (2009). Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: Long-term survival and role of secondary liver transplantation. <i>Annals of Surgery</i> , 250(5), 738–745.
6.	Chuncharunee A, ThakkinstianA, Chuncharunee L, et al. PP 0965 Downstaging hepatocellular carcinoma to Milan criteria yields similar post-transplant outcomes to tumors within Milan criteria: A systematic review and Meta-analysis. E-Poster Presentations (Oral) APDW 2019
7.	de Sousa, J. H. B., Calil, I. L., Tustumi, F., et al. (2021). Comparison between milan and UCSF criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Translational Gastroenterology and Hepatology</i> , 6, 1–11.
8.	Dhir, M., Lyden, E. R., Smith, L. M., & Are, C. (2012). Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Hpb</i> , 14(9), 635–645.
9.	Hu Z, Zhou J, Xu X, et al. (2012). Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. <i>PLoS ONE</i> , 7(5), e36587.
10.	Hwang S, Lee SG, Moon DB, et al. (2007). Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. <i>Liver Transplantation</i> , 13, 741–746.
11.	Kim B, Park Y, Kim Y, et al. (2008). Salvage Liver Transplantation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Resection: Feasibility of the Milan Criteria and Operative Risk. <i>Transplantation Proceedings</i> , 40, 3558–3561.
12.	Li HY, Wei YG, Bo L. (2012). Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis. <i>World J Gastroenterol</i> . 18(19): 2415-2422
13.	Lim, K. C., Chow, P. K. H., Allen, J. C., et al. (2012). Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. <i>British Journal of Surgery</i> , 99(12), 1622–1629.
14.	Liu, F., Wei, Y., Wang, W., et al. (2012). Salvage Liver Transplantation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma within UCSF Criteria after Liver Resection. <i>PLoS ONE</i> , 7(11).
15.	Maggs, J. R. L., Suddle, A. R., Aluvihare, V., & Heneghan, M. A. (2012). Systematic review: The role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 35(10), 1113–1134.
16.	Majno, P. E., Sarasin, F. P., Mentha, G., & Hadengue, A. (2000). Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. <i>Hepatology</i> , 31(4), 899–906.
17.	Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. (2015). Management of people with early or very early stage hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Issue 3. Art. No.: CD011650.
18.	Moon, J. I., Kwon CHD, Choi J, et al. (2012). Primary versus salvage living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: Impact of microvascular invasion on survival. <i>Transplantation Proceedings</i> , 44, 487–493.
19.	Murali A, Patil S, Phillips K, et al. (2017). Locoregional Therapy With Curative Intent Versus Primary Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transplantation</i> 101(8):e249-257.
20.	Proneth, A., Zeman, F., Schlitt, H. J., & Schnitzbauer, A. A. (2014). Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. <i>Annals of Surgical Oncology</i> , 21(9), 3096–3107.

21.	Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, et al. (2012). Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. <i>J Gastrointest Surg.</i> 16(10):1897-909.
22.	Ravaioli, M., Ercolani, G., Neri, F., Cescon, M., et al. (2014). Liver transplantation for hepatic tumors: A systematic review. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 20(18), 5345–5352.
23.	Shan, Y., Huang, L., & Xia, Q. (2017). Salvage liver transplantation leads to poorer outcome in hepatocellular carcinoma compared with primary liver transplantation. <i>Scientific Reports</i> , 7(February), 1–8.
24.	Taefi, A., Abrishami, A., Nasser-Moghaddam, S., et al. . (2013). Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2013(6).
25.	Talakić, E., Janek, E., Mikalauskas, S., & Schemmer, P. (2021). Liver transplantation in malignancies: A comprehensive and systematic review on oncological outcome. <i>Visceral Medicine</i> , 37(4), 302–314.
26.	Tan D, Wong C, Ng CH, et al. (2017). A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. <i>Liver Transpl.</i> 23(6):836-844.
27.	Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, et al. (2007). First-line liver resection and salvage liver transplantation are increasing therapeutic strategies for patients with hepatocellular carcinoma and Child A cirrhosis. <i>Transplantation Proceedings</i> , 39, 1857–1860.
28.	Wang P, Pu Y, Li H, et al. (2016). Prognosis for recipients with hepatocellular carcinoma of salvage liver transplantation versus those of primary liver transplantation: a retrospective single-center study. <i>SpringerPlus</i> 5:1809.
29.	Wu L, Hu A, Tam N, et al. (2012). Salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. <i>Plos ONE</i> 7:e41820.
30.	Xiong Q, Geng TT, Gao H. (2016). Harm and Benefits of Salvage Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. <i>Transplantation Proceedings</i> 48:3336e3347.
31.	Xu, X. Sen, Liu, C., Qu, K., al el. (2014). Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International</i> , 13(3), 234–241.
32.	Zheng, Z., Liang, W., Milgrom, D. P., et al. (2014). Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. <i>Transplantation</i> , 97(2), 227–234.
33.	Zhu Y, Dong W, Wang L, et al. Short- and Long-Term Outcomes After Salvage Liver Transplantation Versus Primary Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis. <i>Transplantation Proceedings</i> 45:3329e3342.

APPENDICE G
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q8

QUESITO 8

Nei pazienti con HCC oltre i criteri di trapiantabilità adottati dal centro trapianti è indicata la procedura di “downstaging” seguita da trapianto rispetto ai trattamenti disponibili senza trapianto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità del centro trapianti
INTERVENTO:	Downstaging + trapianto
CONFRONTO:	Trattamenti disponibili senza trapianto
ESITI PRINCIPALI:	TRAPIANTO VS NON TRAPIANTO mortalità; TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità; TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità ; TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità; TRAPIANTO VS NON TRAPIANTO sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti); TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) ; TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti i morti); TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) ; Complicanze operatorie;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto Assenti: Cillo, Piscaglia, Dionisi

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Il termine “downstaging” (miglioramento dello stadio) descrive il tentativo di ridurre il carico di malattia tumorale attraverso resezione, terapie locoregionali (TACE, seguita da resezione o ablazione (1-16) radioembolizzazione transarteriosa (17)) o terapia sistemica, al fine di fare rientrare il paziente nei criteri di trapiantabilità previsti dal centro trapianti di riferimento. Le terapie locoregionali più frequentemente utilizzate nel downstaging sono la TACE, seguita da resezione o ablazione (1-16). Recentemente, si è aggiunta la radioembolizzazione transarteriosa che, tuttavia, si basa per ora su evidenze retrospettive e numerosità campionarie basse (18).</p> <p>È possibile distinguere due categorie di downstaging: “relativo” e “assoluto”. Il downstaging relativo ha lo scopo di fare rientrare il paziente nei criteri trapiantologici adottati dal centro. Nella maggior parte degli studi pubblicati i pazienti venivano considerati eleggibili al trapianto quando il downstaging riportava lo stadio di malattia entro i criteri di Milano (Milano-in), a partire dagli stadi intermedio/avanzato ed in assenza di invasione vascolare o biliare (1-4), pertanto questo tipo di downstaging relativo può essere definito anche come “morfologico”. Un recente studio americano (5) ha però stressato il ruolo prognostico dell’alfa-fetoproteina (AFP) nel downstaging. L’abbattimento dei livelli di AFP al di sotto di valori predefiniti (ad esempio, 500 o 100 ng/mL) si associa a risultati del trapianto simili a quelli ottenuti nei pazienti Milano-in ab initio, a prescindere dai livelli di AFP presenti prima dell’inizio delle terapie locoregionali (5). Tutto ciò rimarca l’importanza di considerare, nella valutazione della risposta alla terapia e nella selezione dei pazienti, anche gli indicatori di aggressività biologica. Il consenso a considerare solo i criteri di Milano come riferimento non è pertanto unanime, come testimoniato da esperienze che avevano l’obiettivo di riportare la malattia neoplastica entro criteri più allargati ma che</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>includessero anche l'AFP (12).</p> <p>Il downstaging assoluto (o biologico) ha invece l'obiettivo di ottenere una risposta efficace (risposta parziale o completa) e persistente alle terapie locoregionali, indipendentemente da prestabiliti criteri di arrivo. Questa strategia nasce con lo studio retrospettivo di Otto 2006 (13), nel quale i pazienti con buona risposta parziale alla chemioembolizzazione (TACE) presentavano una sopravvivenza a 5 anni dal trapianto sovrapponibile a quella dei controlli Milano-in ab initio, indipendentemente dal fatto che fossero rientrati o meno nei criteri di Milano. Studi successivi hanno confermato che la risposta alle terapie locoregionali può rappresentare uno dei fattori chiave nel processo di selezione al trapianto dei pazienti con HCC, in virtù della sua capacità di identificare quelli con una biologia tumorale più favorevole, che comporta bassi tassi di recidiva post-trapianto (14-16).</p> <p>Pertanto, una buona risposta radiologica alla terapia locoregionale prima dell'immissione in lista (downstaging) o durante l'attesa del trapianto (terapia neoadiuvante) identifica i casi con buoni risultati a medio e lungo termine del trapianto. In effetti, la buona risposta è spesso associata a marcatori istopatologici di buona prognosi, quali l'assenza di invasione micro-vascolare e un grado di indifferenziazione del tumore medio basso (3;18).</p> <p>A ciò si aggiunge che, per meglio inquadrare il grado di aggressività della neoplasia, la maggioranza dei protocolli di downstaging pubblicati, adotta il "test del tempo", vale a dire il requisito "durata della stabilità" e cioè che ciò che si è ottenuto con la terapia locoregionale si mantenga per un certo tempo (usualmente almeno 3 mesi). La buona risposta alla terapia e la "durata della stabilità" fanno del downstaging (relativo o assoluto) un sistema di selezione migliore della classificazione morfologica di stadio (16).</p>	
<h3>Effetti desiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15/5/2021, senza limitazioni di lingua o tipo di pubblicazione. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 23 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso. Ventuno studi sono stati esclusi.</p> <p>2 studi rispondevano ai criteri di inclusione: uno studio controllato randomizzato (RCT) (Mazzaferro 2020) (16) e uno studio di coorte (Lei 2013) (8).</p> <p>Lo studio RCT include 45 pazienti con HCC oltre i criteri di Milano, assenza di invasione macrovascolare o estensione extraepatica del tumore, sopravvivenza stimata post-trapianto di almeno 5 anni, buona funzionalità epatica (Child-Pugh A-B7) che avevano risposto alla terapia di downstaging con terapia locoregionale, chirurgica o sistemica e avevano ricevuto sorafenib per 3 mesi. Età media 57 anni, 98.5% maschi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trapianto oppure a proseguire il follow-up ricevendo terapia locoregionale, chirurgica o sistemica (resezione epatica, ablazione, TACE e SIRT in varie combinazioni). Follow-up mediano: 71 mesi. Paese di conduzione dello studio: Italia</p> <p>Lo studio osservazionale prospettico (8) include 66 pazienti con HCC avanzato che rientrava nei criteri di selezione per downstaging: tumore singolo di diametro <8 cm, 2 o 3 tumori <5 cm e con diametro totale <8cm, senza invasione vascolare e che avevano risposto alla terapia di downstaging locoregionale (TACE e/o RFA). I pazienti sottoposti a resezione sono stati esclusi. I pazienti sono poi stati sottoposti a resezione se avevano cirrosi e funzione epatica preservata (n: 35) oppure a trapianto se la resezione subtotale non era fattibile per ragioni anatomiche e vi era disponibilità di un fegato da donatore vivo o deceduto (n: 31). Età media: 44 anni; maschi: 60%. Follow-up medio: 3.65 anni (DS 1.7). Paese di conduzione dello studio: Cina</p> <p>I pazienti erano simili nei due gruppi per le caratteristiche basali (tabella 2).</p>	<p>Alcune serie di casi non controllate suggerite dal panel di esperti riportano i dati sopravvivenza globale in pazienti oltre i criteri di trapiantabilità che sono stati sottoposti a downstaging e successivo trapianto. In totale, i soggetti inclusi negli studi sono 1492. La sopravvivenza globale a 1 anno varia da 78% a 100%, la sopravvivenza a 3 anni varia da 71% a 100%, la sopravvivenza a 5 anni da 54.6% a 94 %. (3-7).</p>


Table 2 Baseline demographic and tumor characteristics in the two groups					
	LT group (n = 31)	LR group (n = 35)	P value		
Age (yr)	43.0 ± 8.2	43.5 ± 8.1	0.212		
Gender (male:female)	20:11	20:15	0.544		
Weight (kg)	68.6 ± 7.8	65.8 ± 10.6	0.241		
Height (cm)	166.9 ± 8.6	164.6 ± 9.3	0.302		
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 1.8	23.2 ± 2.4	0.404		
Underlying liver disease			0.901		
HBV	29	33			
HCV	1	1			
HBV and HCV	1	1			
MELD score	8.6 ± 3.8	8.7 ± 4.7	0.866		
Child score			0.617		
A (5-6)	20	23			
B (7-9)	11	12			
C (≥ 10)	0	0			
Serum creatinine (μmol/L)	71.3 ± 24.1	64.3 ± 20.9	0.212		
Active lesion number (Pre-/Post-downstage)			0.672/0.721		
One target	13/16	15/19			
Two targets	10/9	14/11			
Three targets	8/6	6/5			
Total diameter of the tumors (cm)	6.8 ± 2.1/ 4.5 ± 1.7	6.7 ± 2.3/ 4.1 ± 1.9	0.786/0.376		
AFP level (ng/mL)					
Pre-downstage	1425.4 ± 1512.6	1332.9 ± 1122.5	0.777		
Post-downstage	218.0 ± 244.0	248.6 ± 267.6	0.631		
Tumor differentiation			0.960		
Well	16	19			
Moderate	7	6			
Poor	8	10			
Ishak score	4.6 ± 1.5	3.9 ± 1.3	0.069		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia sistemica senza trapianto	Rischio con downstaging + trapianto				
TRAPIANTO VS NON	Popolazione in studio		HR 0.32	45	⊕⊕○	Downstaging + trapianto può

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

TRAPIANTO mortalità follow-up medio: 5 anni	682 per 1.000	307 per 1.000 (118 a 651)	(0.11 a 0.92)	(1 RCT)	○ Bassa ^a	determinare una grande riduzione di mortalità a 5 anni rispetto al non trapianto
TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità follow-up medio: 1 anni	Popolazione in studio		RR 1.51 (0.37 a 6.21)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	Downstaging + trapianto può aver effetto un effetto piccolo nell'aumentare la mortalità a 1 anno, ma l'evidenza è molto incerta
	86 per 1.000	129 per 1.000 (32 a 532)				
TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità follow-up medio: 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.85 (0.32 a 2.17)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	Downstaging + trapianto può avere effetto piccolo o nullo nel ridurre la mortalità a 3 anni, ma l'evidenza è molto incerta
	229 per 1.000	194 per 1.000 (73 a 496)				
TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING mortalità follow-up medio: 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.72 (0.32 a 1.62)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	downstaging + trapianto può avere effetto piccolo o nullo nel ridurre la mortalità a 5 anni, ma l'evidenza è molto incerta
	314 per 1.000	226 per 1.000 (101 a 509)				
TRAPIANTO VS NON TRAPIANTO sopravvivenza libera da progressione (ricaduti o morti) follow-up medio: 5 anni	Popolazione in studio		HR 0.20 (0.07 a 0.57)	45 (1 RCT)	⊕⊕○○ ○ Bassa ^a	Downstaging + trapianto può determinare una grande riduzione di morti o recidivati a 5 anni rispetto al non trapianto
	818 per 1.000	289 per 1.000 (112 a 622)				
TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti i morti) follow-up medio: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.41 (0.42 a 4.79)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	downstaging + trapianto può avere effetto piccolo o nullo nell'aumentare il tasso di recidiva o di morte a 1 anno, ma l'evidenza è molto incerta
	114 per 1.000	161 per 1.000 (48 a 547)				
TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti i morti) follow-up medio 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.44 a 2.88)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	downstaging + trapianto può avere effetto piccolo o nullo nell'aumentare il tasso di recidiva o di morte a 3 anni, ma l'evidenza è molto incerta
	257 per 1.000	257 per 1.000 (113 a 741)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	TRAPIANTO VS RESECTION DOPO DOWNSTAGING sopravvivenza libera da progressione (ricaduti i morti) follow-up medio: 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.81 (0.42 a 1.55)	66 (1 studio osservazionale)	 Molto bassa ^a	downstaging + trapianto può avere effetto piccolo o nullo nell'aumentare il tasso di recidiva o di morte a 5 anni, ma l'evidenza è molto incerta
	400 per 1.000	324 per 1.000 (168 a 620)					
<p>a. campione molto piccolo</p>							
<h3>Effetti indesiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15/5/2021, senza limitazioni di lingua o di tipo di pubblicazione. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di 222. Inoltre, sono stati consultati esperti nel campo.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 23 documenti sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso. 21 studi sono stati esclusi.</p> <p>Due studi rispondevano ai criteri di inclusione: uno studio controllato randomizzato (RCT) (Mazzaferro 2020) (16) e uno studio di coorte (Lei 2013) (8).</p> <p>Lo studio RCT include 45 pazienti con HCC oltre i criteri di Milano, assenza di invasione macrovascolare o estensione extraepatica del tumore, sopravvivenza stimata post-trapianto di almeno 5 anni, buona funzionalità epatica (Child-Pugh A-B7) che avevano risposto alla terapia di downstaging con terapia locoregionale, chirurgica o sistemica e avevano ricevuto sorafenib per tre mesi. Età media 57 anni, 98.5% maschi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trapianto oppure a proseguire il follow-up ricevendo terapia locoregionale, chirurgica o sistemica (resezione epatica, ablazione, TACE e SIRT in varie combinazioni). Follow-up mediano: 71 mesi.</p> <p>Paese di conduzione dello studio: Italia</p> <p>Lo studio osservazionale prospettico (8) include 66 pazienti con HCC avanzato che rientrava nei criteri di selezione per downstaging: tumore singolo di diametro <8 cm, 2 o 3 tumori <5 cm e con diametro totale <8 cm, senza invasione vascolare e con risposta alla terapia di downstaging locoregionale (TACE e/o RFA) I pazienti sottoposti a resezione per downstaging sono stati esclusi. I pazienti sono stati poi sottoposti a resezione se avevano cirrosi e funzione epatica preservata (n: 35) o a trapianto se la resezione subtotale non era fattibile per ragioni anatomiche e vi era disponibilità di un fegato da donatore vivo o deceduto (n: 31). Età media: 44 anni; maschi: 60%. Follow up medio: 3.65 anni (DS 1.7).</p> <p>Paese di conduzione dello studio: Cina</p> <p>Trapianto vs non trapianto (RCT). Certezza evidenza bassa.</p>	
---	---	--

	Transplantation group (n=23)			Control group (n=22)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Myocardial infarction	0	0	1 (4%)	0	0	0
Liver failure	0	0	0	0	0	2 (9%)
Post-embolisation syndrome	0	0	0	2 (9%)	0	0
Multi-organ failure	0	0	1 (4%)	0	0	0
Hepatitis C virus recurrence	2 (9%)	1 (4%)	0	NA	NA	NA
Hepatic artery stenosis	0	1 (4%)	0	NA	NA	NA
Left hepatic vein thrombosis	1 (3%)	0	0	NA	NA	NA
Acute rejection	2 (9%)	0	0	NA	NA	NA

NA=not applicable.

Table 2: Serious adverse events requiring hospitalisation (>3 days)

Trapianto vs resezione dopo downstaging

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia sistemica senza trapianto	Rischio con downstaging + trapianto				
Complicanze operatorie	Popolazione in studio		RR 2.12 (1.04 a 4.30)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^a	downstaging + trapianto può produrre un aumento delle complicanze operatorie, ma l'evidenza è molto incerta.
	229 per 1.000	485 per 1.000 (238 a 983)				

a. campione molto piccolo

Table 3 Complications after liver transplantation or liver resection

Complications	LT group (n = 31)	LR group (n = 35)
Bile leakage	2 (Grade I, I)	1 (Grade I)
Intra-abdominal bleeding	2 (Grade I, V)	2 (Grade II, III)
Wound infection	2 (Grade I, I)	1 (Grade I)
Pleural effusion	1 (Grade III)	2 (Grade I, II)
Respiratory failure	2 (Grade IV, V)	1 (Grade V)
Ileus	1 (Grade II)	0
Hepatic artery thrombosis	1 (Grade II)	0
Subphrenic abscess	1 (Grade III)	1 (Grade III)
Liver failure	1 (Grade V)	0
Rejection	2 (Grade II, V)	0

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove è bassa a causa della grande imprecisione delle stime e del rischio di distorsione sistematica per lo studio osservazionale.</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante o Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 44 records. Sono stati acquisiti in estenso 14 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 partecipanti. Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Riguardo agli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) e ad un trattamento che deteriora la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto o Non è in favore né dell'intervento né del confronto o Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento o Varia o Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili sia "a favore dell'intervento". tale bilancio risulta già "a priori" favorevole al trapianto (terapia curativa per tumore e cirrosi) rispetto ai trattamenti locoregionali, alcuni dei quali (resezione ed ablazione) possono, nella migliore delle ipotesi, curare solo il tumore. La perplessità etica di molti centri trapianto e comitati etici in merito alla conduzione di studi randomizzati su questo argomento rende ragione della unicità dell'evidenza e della scarsissima dimensione campionaria in questa.</p>	
Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Costi elevati
- Costi moderati
- Costi e risparmi irrilevanti
- Risparmi moderati
- Risparmi elevati
- Varia
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Uno studio sulle risorse effettuato in Toscana del 2006 è stato incluso (19). I costi associati ai trattamenti di downstaging o al trapianto sono stati ottenuti in accordo al Nomenclatore Tariffario Regionale della Toscana e aggiustati per inflazione dal 1997 al 2005.

Lo studio di De Simone e coll. del 2006 (19) ha analizzato i costi del downstaging pre-trapianto su 198 pazienti con HCC entro e oltre i criteri di Milano di età compresa tra i 18 e i 70 anni, ECOG PS di 0 e UNOS status 2b e 2a.

Nella tabella sottostante vengono riportati i risultati dello studio.

Table 1. Cost Analysis of Pretransplantation Tumor Downstaging/Downsizing (DS) for HCC

	Overall	Milan	Non-Milan
Patients enrolled (%)	198 (100)	125 (100)	73 (100)
Patients transplanted	161 (81.3)	112 (89.6)	49 (67.1)
Patients downstaged/downsized (%)	152 (76.7)	87 (69.6)	65 (89)
Patients not downstaged/downsized (%)	46 (23.3)	38 (30.4)	8 (11)
Patients treated with TACE (%)	139	79 (63.2)	60 (82.2)
Patients treated with PEI (%)	5 (2.5)	3 (2.4)	2 (2.7)
Patients treated with RFA (%)	1 (0.5)	1 (0.8)	0
Patients treated with TACE + PEI (%)	5 (2.5)	2 (1.6)	3 (4.1)
Patients treated with TACE + RFA (%)	1 (0.5)	1 (0.8)	0
Patients treated with PEI + RFA (%)	1 (0.5)	1 (0.8)	0
Total TACE procedures	159	92	67
Median no. of TACE per patient (range)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)
Total PEI procedures	39	19	20
Median number of PEI per patient (range)	4 (1–7)	3 (1–6)	5 (1–7)
Total RFA procedures	3	3	0
Median number of RFA per patient (range)	1.5 (1–2)	1.5 (1–2)	0
Cost of each TACE procedure	683.28€	683.28€	683.28€
Cost of each PEI procedure	159.94€	159.94€	159.94€
Cost of each RFA procedure	220.74€	220.74€	220.74€
Overall cost of TACE	108,641.52€	62,861.76€	45,779.76€
Overall cost of PEI	6,042.66€	2,943.86€	3,098.8€
Overall cost of RFA	662.22€	662.22€	0
Overall cost of DS	115,346.4€	65,035.48€	50,310.92€
Overall waitlist cost	861,801.24€	552,856.92€	308,944.32€
Average cost of DS per downstaged patient	758.58 ± 270€	747.53 ± 257.1€	774.01 ± 287.71€
Average cost of DS per waitlisted patient	582.85 ± 398.87€	520.28 ± 406.23€	520.28 ± 364.48€
Average cost of DS per transplanted patient	716.4€	580.67€	1026.76€

Come aggiornamento vengono riportati anche i dati inerenti alla realtà italiana, facendo riferimento al Nomenclatore Tariffario Nazionale anno 2021 e alle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso delle terapie sistemiche.

Costi unitari delle prestazioni in Italia.		
REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
Sosta in pronto soccorso con osservazione (Emergency Department – ED) comprensiva di assistenza medica, farmaci e terapie (consulti e accertamenti diagnostici esclusi), rimborsabile solo per prestazioni eseguite all'estero		350 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
Epatectomia parziale (Segmentectomia, Plurisegmentectomia tipica, Resezione a cuneo, Resezione epatica atipica) con eventuali linfadenectomie		4.700 €
Lobectomia del fegato (Lobectomia epatica totale con parziale asportazione di altro lobo, Resezioni epatiche minori) con eventuali linfadenectomie		5.500 €
Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie – trattamento completo (qualsiasi via di accesso)		3.500 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antiblastica seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
Alcoolizzazione di noduli tiroidei o Percutaneous Ethanol Injection (PEI) sotto guida strumentale (compreso esame strumentale)		1.275 €
TAE (embolizzazione transcatere)		na
TARE (radioembolizzazione transcatetere)		na
Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (unica seduta o prima seduta) compreso utilizzo del sistema		5.000 €

	conformazionale (micromultileaf)		
	Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (per le sedute successive anche su lesioni trattate per la prima volta) compreso utilizzo del sistema conformazionale (micromultileaf) (per seduta)		500 €
	Sorafenib (Nexavar) 200MG 112 UNITA' USO ORALE		Al pubblico 5.305,59 (Ex-Factory 3.214,71)
	Trapianto del fegato		50.000 €

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata come moderata a causa di problemi di indirectness legati alla mancanza di dati per il braccio di confronto del quesito proposto (proseguimento dei trattamenti disponibili alternativi al trapianto)</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 26 settembre 2021. La strategia di ricerca ha identificato 372 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.</p>	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 44 records. Sono stati acquisiti in estenso 14 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi perché non pertinenti.</p>	<p>Tale strategia riduce l'equità di cura in quanto la pratica del downstaging preliminare al trapianto di fegato non viene adottata da tutti i centri trapianto.</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 44 records. Sono stati acquisiti in estenso 14 studi. Tutti gli studi sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) e rivolto a 151 pazienti con HCC, volto ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili e la accettabilità del trapianto di fegato.</p> <p>L'accettabilità per il paziente è risultata elevata: Il 62% dei rispondenti ha riferito che accetterebbe il trapianto se gli venisse proposto, in quanto viene prospettata la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi. Il 63% ha indicato come particolarmente importante poter ricevere un trapianto di fegato. Il 78-3% ha ritenuto che il successo del trapianto garantisca un aumento di sopravvivenza. Tra i partecipanti che hanno ricevuto o ai quali è stato offerto il trapianto, i fattori che hanno generato resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 22%, la paura del periodo post-operatorio nel 17%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 11%, la paura di morire nel 11%, la paura del rigetto nel 5,6%. Tra i partecipanti ai quali non è stato offerto il trapianto, il 22.5% ha dichiarato che non avrebbe alcuna resistenza se gli venisse offerto; tra i rimanenti partecipanti, i fattori che potrebbero generare resistenza/paura all'idea di sottoporsi al trapianto sono stati: l'obbligo di dover assumere la terapia immunosoppressiva per il resto della vita nel 8%, la paura del periodo post-operatorio nel 16%, la paura di un intervento lungo e invasivo nel 14%, la paura di morire durante l'intervento nel 9.9%, la paura del rigetto nel 14%.</p>	<p>L'accettabilità per il paziente è molto probabile, in quanto viene offerta la possibilità di accedere ad una cura potenzialmente radicale di un tumore in stadio avanzato e della sottostante cirrosi, qualora la risposta al downstaging sia soddisfacente. In caso contrario (risposta insoddisfacente), il paziente ha comunque seguito il percorso terapeutico previsto per lo stadio raggiunto dal tumore.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 26 settembre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati reperiti 44 records. Sono stati acquisiti in full text 14 studi. Da questi ultimi, 13 sono stati esclusi perché non pertinenti.</p> <p>In conclusione, 1 solo studio è stato incluso (Van Kleek 2006) (20).</p> <p>Questo studio ha analizzato, tramite interviste ai clinici, informazioni relative ai centri trapianti e alle terapie per HCC.</p> <p>Ottantanove clinici (39 epatologi, 41 chirurghi trapiantisti e altri 9 non hanno specificato la specializzazione) su 174 (51%) hanno completato l'intervista. La maggior parte degli intervistati proveniva da grandi centri di trapianto statunitensi in cui si effettuavano da 50 a 100 interventi di trapianto all'anno. Nel 39% di questi centri, l'attesa in lista per trapianto da HCC variava da 3 a 6 mesi, per il 29% variava da 6 a 12 mesi e per il 28% da 0 a 3 mesi. L'82% degli intervistati ha inoltre dichiarato di aderire ai criteri di Milano per la selezione dei pazienti da trapiantare; il 41% degli intervistati prende in considerazione il trapianto da donatore vivente per i pazienti con tumori che superano i criteri di Milano. Il 96% degli intervistati, infine, dichiara di trattare l'HCC prima del trapianto. Di seguito un prospetto delle maggiori terapie utilizzate:</p> <p>Chemioembolizzazione transarteriosa: 57 (80%) Termoablazione con radiofrequenze: 56 (79%) Ablazione con etanolo: 23 (32%) Resezione: 15 (21%) Altre: 5 (7%).</p> <p>Inoltre, sono stati analizzati gli studi in merito agli esiti di efficacia per ottenere informazioni relative al tempo medio di permanenza nella lista di attesa per trapianto ed il numero di esclusioni dalla medesima prima dell'intervento. È stato incluso un solo studio (Mazzaferro 2020) (16).</p> <p>In questo studio, la mediana del tempo di attesa al trapianto per i 23 pazienti è stata di 3 mesi, senza alcuna differenza tra coloro che avevano presentato risposta completa o parziale al trattamento di downstaging.</p>	
---	--	--

REFERENZE

- 1-Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 Dec;11(12):1505-14.
- 2-Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):819-27.
- 3-Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Longterm outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968-1977
- 4-Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-5-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2547-57.
- 5-Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology* 2019; 69: 1193-1205.
- 6-Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National Experience on Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, Alpha-Fetoprotein, and Wait Time. *Hepatology.* 2020 Mar;71(3):943-954.
- 7-Sinha J, Mehta N, Dodge JL, et al. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019; 70: 1185-1196.
- 8-Lei J, Wang W, Yan LJ. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *Gastrointest Surg* 2013; 17:1440-1446.
- 9-Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, et al. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9):1201-8.
- 10-Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg.* 2017 Apr;224(4):610-621.
- 11-Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, et al. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 433-439.
- 12-Toso C, Meeberg G, Andres A, et al. Downstaging prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: advisable but at the price of an increased risk of cancer recurrence – a retrospective study. *Transpl Int.* 2019; 32: 163-172.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- 13-Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1260-1267.
- 14-Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int* 2016; 36: 688-695.
- 15-Vitale A, Scolari F, Bertacco A, et al. Sustained Complete Response after Biological Downstaging in Patients with Hepatocellular Carcinoma: XXL-Like Prioritization for Liver Transplantation or "Wait and See" Strategy? *Cancers (Basel)*. 2021 May 17;13(10):2406.
- 16-Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:947-956.
- 17-Ettorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, et al. Yttrium -90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg* 2017; 41: 241-249.
- 18-Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17 (Suppl 2): S44-57.
- 19-De Simone C, Vignali S, Petruccelli P, et al. Cost analysis of tumor downsizing for hepatocellular carcinoma liver transplant candidates. *Transplantation Proceedings* 2006; 38:3561–3563.
- 20-Van Kleek EJ, Schwartz JM, Rayhill SC, Rosen HR, Cotler SJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a survey of practices. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Aug;40(7):643-7.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità adottati dal centro trapianti, il panel I **RACCOMANDA** la procedura di downstaging per cercare di ricondurre il paziente ad una potenziale candidabilità al trapianto di fegato rispetto alle altre terapie disponibili senza trapianto (raccomandazione forte a favore basata su certezza delle prove bassa)

Giustificazione

Un downstaging efficace (risposta parziale o completa), si associa a sopravvivenze post-trapianto simili a quelle ottenute nei pazienti che rispettano ab initio i criteri di selezione per trapianto adottati dal centro. Nei pazienti con HCC in stadio intermedio-avanzato il guadagno di sopravvivenza ottenibile dalla combinazione downstaging + trapianto è assai elevato rispetto a strategie terapeutiche alternative (terapia sistemica, ablazione, terapie intra-arteriose). Posto che l'assenza o l'ampliamento dei criteri di accesso al downstaging comporta un aumento del tasso di fallimenti della procedura, la fattibilità di questa strategia terapeutica deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con HCC di stadio intermedio/avanzato e senza controindicazioni extra-oncologiche al trapianto.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Un aspetto cruciale del downstaging riguarda i criteri di accesso, cioè il punto di partenza da cui iniziare il downstaging (23).

Questa problematica potrebbe influenzare due possibili endpoints: a) il tasso di successo del downstaging e il successivo rischio di dropout per progressione pre-trapianto; b) i risultati post trapianto, in particolare il rischio di morte per ricorrenza dell'HCC (23).

La prima problematica riguarda l'elevato rischio di fallimento del downstaging (7). Infatti, se il processo è analizzato nell'ottica della "intenzione a trattare", cioè a partire dall'inizio del downstaging, le sopravvivenze globali sono fortemente ridotte dall'elevata percentuale (21-50%) di casi che non completano il programma per mancata risposta alla terapia e conseguente progressione tumorale o per peggioramento della funzione epatica o per altre cause (24). Tuttavia, altre variabili, oltre i criteri di accesso, possono influenzare il tasso di successo del downstaging, quali il tasso di abbandono del programma (25), il valore di AFP e la classe Child Pugh (25;15)

Una consensus Conference Italiana sull'allocazione nel trapianto di fegato (26), ed un recente "position paper" della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (27), non hanno stabilito criteri di selezione di partenza per i pazienti da sottoporre a downstaging. Ciò che conta principalmente è la risposta parziale o completa alle terapie loco-regionali o sistemiche (downstaging assoluto o biologico), dopodiché i pazienti in cui il downstaging ha avuto successo rientrano nella categoria a massimo punteggio priorità per il trapianto, stante la relativamente buona prognosi dopo trapianto e la temporaneità dei risultati dei trattamenti locoregionali di contenimento del tumore (26).

Monitoraggio e valutazione

/

Priorità della ricerca

Nessuna

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 26 Settembre 2021)

((((((((((((((((((((((('Carcinoma, Hepatocellular'[Mesh]) OR ('Hepatocellular Carcinoma'*[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR 'Liver Cell Carcinoma'*[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Carcinoma'[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (('Liver Neoplasms'[Mesh]) OR ('Liver Neoplasm'*[Title/Abstract] OR 'Hepatic Neoplasm'*[Title/Abstract] OR 'Cancer of Liver'[Title/Abstract] OR 'Hepatocellular Cancer'[Title/Abstract] OR 'Hepatic Cancer'[Title/Abstract] OR 'Liver Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Liver'[Title/Abstract])))) AND (((('down-staging'[Title/Abstract] OR downstaging OR 'down staging'[Title/Abstract]) AND ('liver transplantation'[Title/Abstract])) AND ('Liver Transplantation'[Mesh]))

Embase (Embase.com) (1974 a 26 Settembre 2021)

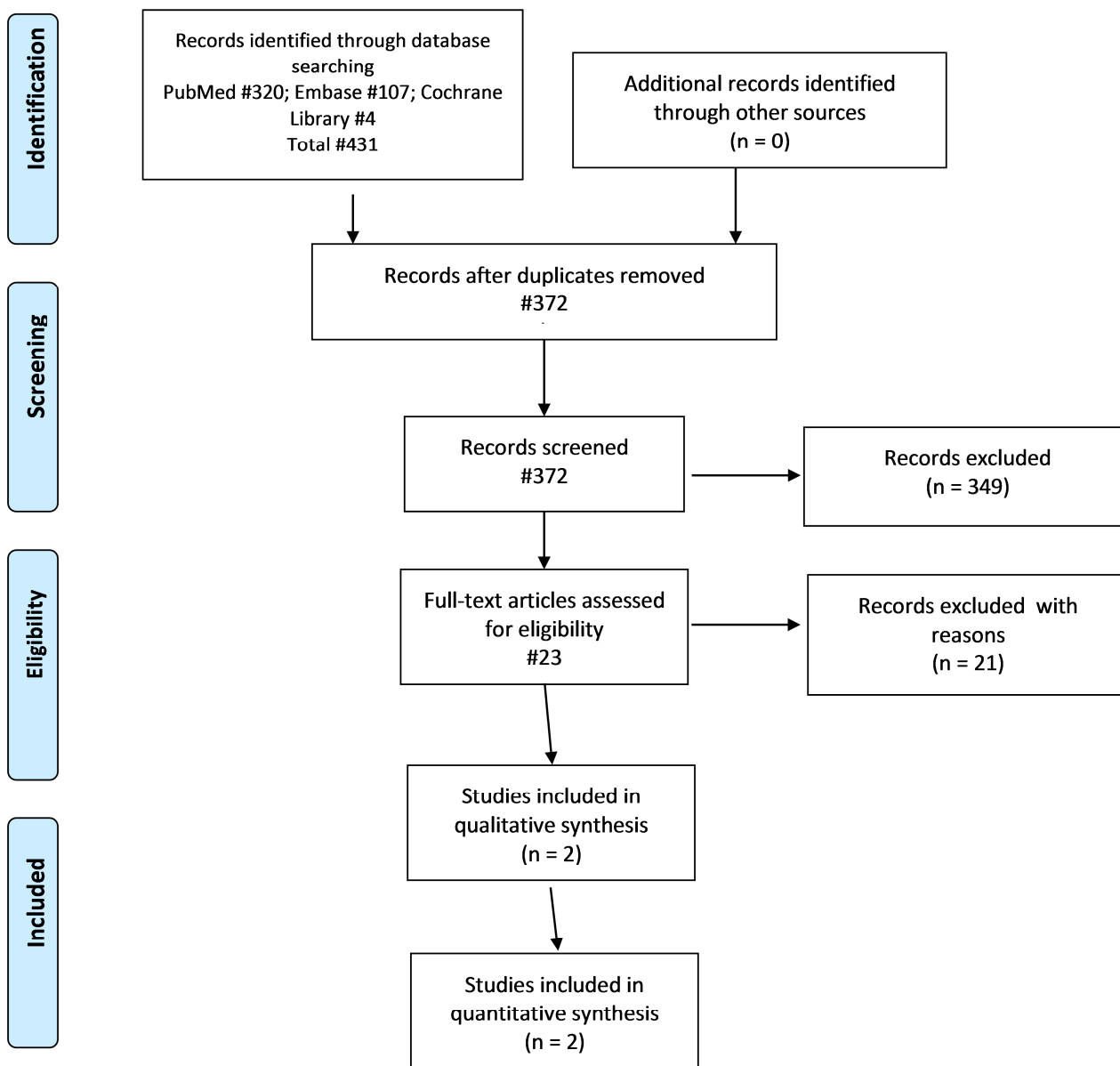
#1 'liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj OR (('hepatocellular carcinoma'* OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma'* OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm'* OR 'hepatic neoplasm'* OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver'):ti,ab
#2 ('down-staging' OR downstaging OR 'down staging') NEAR/4 'liver transplantation*'
#3 #1 AND #2

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 9) in the Cochrane Library (searched 26 Settembre 2021)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ('Hepatocellular Carcinoma' OR hepatocellular OR 'Liver Cell Carcinoma' OR 'Hepatocellular Carcinoma' OR Hepatoma* OR 'Liver Neoplasm' OR 'Hepatic Neoplasm' OR 'Cancer of Liver' OR 'Hepatocellular Cancer' OR 'Hepatic Cancer' OR 'Liver Cancer' OR 'Cancer of the Liver'):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#6 ('Liver Grafting' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplantation' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations'):ti,ab,kw
#7 (Primary OR salvage NEAR/2 liver transplantation*):ti,ab,kw
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 ('down-staging' OR downstaging OR 'down staging'):ti,ab,kw
#10 #4 AND #8 AND #9



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con HCC oltre i criteri oncologici di trapiantabilità adottati dal centro trapianti è indicata la procedura di “downstaging”?



Elenco studi esclusi

1.	Adam R, Azoulay D, Cataing D. (2003). Liver Resection as a Bridge to Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis. 238(4), 508–519.
2.	Bryce, K., Tsochatzis, E. A. (2017). Downstaging for hepatocellular cancer: Harm or benefit? <i>Transl Gastroenterol Hepatol.</i> 12;2:106
3.	Belghiti, J., Cortes, A., Abdalla EK, et al. (2003). Resection Prior to Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. <i>Ann Surg.</i> 238(6), 885–893.
4.	Chang L, Wang Y, Zhang J, Guo T. (2017). The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. <i>Oncotarget</i> 8(12):20418-20427.
5.	Chuncharunee A, Thakkinstian A, Chuncharunee L, et al. Downstaging hepatocellular carcinoma to Milan criteria yields similar post-transplant outcomes to tumors within Milan criteria: A systematic review and Meta-analysis. PP 0965. <i>J Gastroenterol and Hepatol.</i> 2019; 34 (Suppl. 3): 72–582
6.	Facciuto M, Koneru B, Rocca JP, et al. (2008). Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. <i>Ann Surg Oncol.</i> 15(5):1383-91.
7.	Gordon-Weeks A, Snaith, A., Petrinic, T., et al. (2011). Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. <i>British Journal of Surgery.</i> 98:1201–1208.
8.	Kim, J. M., Kwon, C. H. D., Joh, J., et al. (2010). Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria : Should We Perform Transarterial Chemoembolization or Liver Transplantation ? <i>Transplant Proc.</i> 42(3):821-4.
9.	Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, et al. (2019). Comparison Between Salvage Liver Transplantation and Repeat Liver Resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Transplant Proc.</i> 51(2):433-436.
10.	Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., et al. (2018). Hepatocellular Carcinoma Awaiting. 67(1):381–400.
11.	Lei J, Wang W, Yan L, et al. (2013). Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. <i>J Gastrointest Surg.</i> 17(8):1440-6.
12.	Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. (2017). Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. <i>Liver Transpl.</i> 23(6):836-844.
13.	Mirza DF. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria (<i>Br J Surg</i> 2011; 98:1201–1208).
14.	Morris, P. D., Laurence, J. M., Yeo, D., et al. (2017). Can Response to Locoregional Therapy Help Predict Longterm Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma ? A Systematic Review. <i>Liver Transpl.</i> 23(3):375-385.
15.	Prikk ND, Waljee AK, Singal AG. (2015). Downstaging Hepatocellular Carcinoma : A Systematic Review and Pooled Analysis. 21(9):1142–1152.
16.	Qi, X., Zhao, Y., Li, H., Guo, X., & Han, G. (n.d.). Management of hepatocellular carcinoma : an overview of major findings from meta-analyses. 7(23).
17.	Ravaioli, M., Ercolani, G., Neri, F., Cescon, M., et al. (2014). Liver transplantation for hepatic tumors: A systematic review. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 20(18), 5345–5352.
18.	Roccarina, D., Majumdar, A., Thorburn, D., et al. (2017). Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (Review).
19.	Schoenberg, M. B., Bucher, J. N., Vater, A., et al. (2017). Resection or Transplant in Early hepatocellular carcinoma. A systematic review and meta-analysis. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 114: 519–26.
20.	Shan, Y., Huang, L., & Xia, Q. (2017). Salvage Liver Transplantation Leads to Poorer Outcome in Hepatocellular Carcinoma Compared with Primary Liver Transplantation. Nature Publishing Group, October 2016, 1–8.
21.	Yadav D, chen W, Singh A, et al. (2018). Salvage Liver Transplant versus Primary Liver Transplant for Patients with Hepatocellular Carcinoma. <i>Ann Transplant.</i> 23:524-545.

APPENDICE H
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q9

QUESITO 9

Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile è indicato il trattamento combinato di ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa rispetto alla sola ablazione?

POPOLAZIONE:	Pazienti con cirrosi compensata e singolo HCC di dimensioni intermedie (3.1-5 cm)
INTERVENTO:	Trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa
CONFRONTO:	Ablazione
ESITI PRINCIPALI:	1 anno di sopravvivenza (RCT); 3 anno di sopravvivenza (RCT); Recidiva ad un anno; Recidiva intraepatica a 3 anni (RCT); sopravvivenza (studi osservazionali); sopravvivenza libera da progressione (studi osservazionali); Complicazioni maggiori (Studi osservazionali)
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto ASSENTI: Rimassa, Dadduzio, Golfieri, Giannini

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Con il termine terapia di combinazione si intende l'impiego combinato di diverse terapie locoregionali o di una terapia locoregionale con la terapia sistemica, allo scopo di aumentare il tasso di risposta tumorale e la sopravvivenza rispetto ad una sola tecnica locoregionale o alla sola terapia farmacologica. Bisogna però prestare attenzione al fatto che debba intendersi come terapia di combinazione solo la strategia terapeutica che prevede fin dall'inizio l'applicazione di due o più trattamenti come parte di una unica e complessiva strategia di trattamento. Pertanto, la applicazione di ciascuna delle terapie scelte non dipende dal risultato delle altre tecniche utilizzate. Tale approccio è quindi diverso dalle terapie sequenziali, in cui il secondo trattamento viene applicato solo in caso di fallimento (mancata risposta completa o recidiva locale a breve) del primo, documentabile alla rivalutazione radiologica del paziente.</p> <p>La terapia locoregionale dell'HCC singolo non resecabile, di dimensioni comprese fra 3 e 5 cm, altrimenti detto singolo di dimensioni intermedie (ma non codificabile come stadio intermedio B secondo BCLC) avrebbe bisogno di un miglioramento dell'efficacia dei trattamenti locoregionali, in quanto la necrosi prodotta dal singolo trattamento, sia esso termo-ablativo o intra-arterioso, produce tassi di risposta insoddisfacenti (< 70%). Il razionale di associare la chemio-embolizzazione transarteriosa (TACE) con l'ablazione percutanea si basa principalmente su due</p>	

presupposti: 1) aumentare l'area di necrosi indotta dalla termoablazione agendo così anche sui microsattelliti tumorali per lesioni la cui frequenza aumenta con l'aumentare delle dimensioni del tumore; 2) ridurre il "sink effect" (effetto dovuto al raffreddamento prodotto dal flusso ematico intra- o peri-nodulare), favorendo una più estesa necrosi ischemica nella regione del nodulo da trattare. Tutto questo dovrebbe tradursi in un migliore controllo locale del tumore. Infatti, la recidiva locale che si osserva dopo una iniziale risposta radiologica completa, ottenuta sia con ablazione che con TACE, è verosimilmente causata dalla persistenza di microsattelliti attivi o di malattia residua microscopica, relativamente frequenti nel caso di HCC >3 cm sottoposti una singola tecnica locoregionale.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane library fino al 09/06/2022, senza limitazioni di lingua né tipo di pubblicazione.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 553 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 44 studi come potenzialmente eleggibili ed in più altri 11 RCTs individuati dalle referenze delle revisioni sistematiche valutate. Infine, sono stati inclusi 1 RCT (Morimoto 2010) (1) ed 1 osservazionale aggiustato con propensity score (Chu 2019) (2).</p> <p>Per quanto riguarda l'unico RCT, ha incluso 37 partecipanti, età media: 71.5 anni, 73% maschi; Child Pugh A: 92%, diametro medio tumore: 3.65 cm;</p> <p>Follow up mediano: 31 mesi</p> <p>Per quanto riguarda lo studio osservazionale di Chu del 2019, ha incluso 224 partecipanti, età media: 59,7 anni, 77.2% maschi; Child Pugh A: 78.75%, diametro medio del tumore: 3.65 cm;</p> <p>Follow up mediano: 46 mesi</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="533 1070 1527 1406"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con sola ablazione</th> <th>Rischio con il trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con sola ablazione	Rischio con il trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con sola ablazione	Rischio con il trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa																

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	1 year survival-RCT follow up: mediana 1 anni	Popolazione in studio	RR 1.12 (0.93 a 1.36)	37 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	
		89 per 100 100 per 100 (83 a 100)				
	3 years survival-RCT follow up: mediana 3 anni	Popolazione in studio	RR 1.22 (0.93 a 1.59)	37 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	
		78 per 100 95 per 100 (72 a 100)				
	recidiva a 1 anno follow up: mediana 1 anni	Popolazione in studio	RR 0.83 (0.38 a 1.81)	37 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	
		44 per 100 37 per 100 (17 a 80)				
intrahepatic recurrence 3 years-RCT follow up: mediana 3 anni	Popolazione in studio	RR 1.24 (0.89 a 1.72)	37 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a		
	72 per 100 90 per 100 (64 a 100)					
survival - observational	Bassa	HR 0.49 (0.35 a 0.69) [morte]	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^b		
	0 per 100 NaN per 100 (-- a --)					
progression free survival - observational	Bassa	HR 0.50 (0.38 a 0.66) [progressione o morte]	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^b		
	0 per 100 NaN per 100 (-- a --)					
<p>a. abbassato 2 livelli per imprecisioni della stima. meno di 100 eventi</p> <p>gli studi non aggiustano per tutti i fattori di confondimento rilevanti (presenza di varici esofagee non considerato)</p>						

Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																	
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE			CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 		<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane library fino al 09/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 553 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 69 studi come potenzialmente eleggibili ed in più altri 11 RCTs individuati dalle referenze delle revisioni sistematiche valutate. Infine, sono stati inclusi 1 RCT (Morimoto 2010) (1) ed 1 osservazionale aggiustato con propensity score (Chu 2019) (2).</p> <p>Per quanto riguarda l'unico RCT, ha incluso 37 partecipanti, età media: 71.5 anni, 73% maschi; Child Pugh A: 92%, diametro medio tumore: 3.65 cm;</p> <p>Follow up mediano: 31 mesi</p> <p>Per quanto riguarda lo studio osservazionale di Chu del 2019, ha incluso 224 partecipanti, età media: 59,7 anni, 77.2% maschi; Child Pugh A: 78.75%, diametro medio del tumore: 3.65 cm;</p> <p>Follow up mediano: 46 mesi</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th style="background-color: #d9d9d9;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Nº dei</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Certezza</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>			Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto	Nº dei	Certezza	Commenti							
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto	Nº dei	Certezza	Commenti												

	Rischio con sola ablazione	Rischio con il trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa	relativo (95% CI)	partecipanti (studi)	delle prove (GRADE)	
major complication - observational	Popolazione in studio 3 per 100	1 per 100 (0 a 8)	RR 0.32 (0.03 a 2.99)	224 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
<p>a. gli studi non aggiustano per tutti i fattori di confondimento rilevanti (presenza di varici esofagee non considerato)</p> <p>b. E' stato deciso di non abbassare per imprecisione in quanto si è ritenuto l'esito un evento raro</p>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel complesso la certezza delle prove è stata considerata molto bassa.</p> <p>In particolare, l'unico RCT incluso nella selezione aveva una numerosità campionaria decisamente bassa (37 pazienti).</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase Cochrane library fino al 07/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 110 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p> <p>Per tale motivo si riportano i dati provenienti dalla survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC. Importanza di esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante)</p> <p>Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Effetti desiderabili: i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Effetti indesiderabili: i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Non lo so 	<p>Sulla scorta degli scarsi dati utili presenti al momento in letteratura, i membri del panel hanno ritenuto che il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili non sia definibile con certezza.</p>	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e Medline fino al 7 giugno 2022. Sono stati individuati 28 records (al netto delle duplicazioni). Di questi sono stati esclusi tutti i lavori: 1) che non riportavano esplicitamente analisi dei costi intese come metodologia di identificazione, misurazione e valorizzazione delle risorse assorbite o analisi costo efficacia; 2) che fossero concentrati su prestazioni sanitarie non inerenti al quesito di interesse; 3) di cui non fosse disponibile il full text.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2021.</p> <table border="1" data-bbox="533 726 1518 1292"> <thead> <tr> <th data-bbox="533 726 1205 758">REVERSAL</th> <th data-bbox="1205 726 1518 758">Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="533 758 1205 790">Visita per patologia oncologica</td> <td data-bbox="1205 758 1518 790">200 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 790 1205 821">RX torace (due proiezioni)</td> <td data-bbox="1205 790 1518 821">40 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 821 1205 925">TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)</td> <td data-bbox="1205 821 1518 925">140 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 925 1205 1093">TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie</td> <td data-bbox="1205 925 1518 1093">3.000 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1093 1205 1125">lipiodol</td> <td data-bbox="1205 1093 1518 1125">247 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1125 1205 1157">epirubicina</td> <td data-bbox="1205 1125 1518 1157">56 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1157 1205 1189">spongel</td> <td data-bbox="1205 1157 1518 1189">3,53 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1189 1205 1292">Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie - trattamento completo (qualsiasi via di accesso)</td> <td data-bbox="1205 1189 1518 1292">3.500€</td> </tr> </tbody> </table>	REVERSAL	Importo del rimborso	Visita per patologia oncologica	200 €	RX torace (due proiezioni)	40 €	TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €	TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie	3.000 €	lipiodol	247 €	epirubicina	56 €	spongel	3,53 €	Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie - trattamento completo (qualsiasi via di accesso)	3.500€	<p>Il panel ritiene che, seppure non siano riportati i costi nei principali studi eseguiti in merito al confronto tra trattamento combinato e solo ablazione, appare evidente che la strategia combinata comporti costi aggiuntivi rispetto al trattamento singolo, soprattutto in quanto, nella maggior parte degli studi, il secondo trattamento veniva effettuato a distanza alcuni giorni, aumentando quindi significativamente durata e costi della degenza.</p>
REVERSAL	Importo del rimborso																			
Visita per patologia oncologica	200 €																			
RX torace (due proiezioni)	40 €																			
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €																			
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie	3.000 €																			
lipiodol	247 €																			
epirubicina	56 €																			
spongel	3,53 €																			
Termoablazione con radiofrequenza (RFA) di neoplasie epatiche primitive o secondarie - trattamento completo (qualsiasi via di accesso)	3.500€																			

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Nessuno studio è stato incluso	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e Medline fino al 7 giugno 2022. Sono stati individuati 28 records (al netto delle duplicazioni). Di questi sono stati esclusi tutti i lavori: 1) che non riportavano esplicitamente analisi dei costi intese come metodologia di identificazione, misurazione e valorizzazione delle risorse assorbite o analisi costo efficacia; 2) che fossero concentrati su prestazioni sanitarie non inerenti al quesito di interesse; 3) di cui non fosse disponibile il full text.</p> <p>Nessuno studio infine è stato incluso</p>	Il panel ha ritenuto che, in assenza di dati specifici di costo-efficacia, l'intervento combinato non sia da ritenersi costo efficace, in quanto il costo diretto è doppio rispetto al costo della sola ablazione.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library fino al 07/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 110 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p>	Il panel ritiene che l'equità sia probabilmente ridotta in quanto nel territorio nazionale sono pochi i centri che hanno la struttura organizzativa per realizzare il trattamento combinato

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library fino al 07/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 110 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p>	<p>Il panel ritiene che il trattamento combinato sia probabilmente accettabile da parte del paziente in quanto può essere effettuato in sedazione profonda. Inoltre, per il paziente è preferibile effettuare i trattamenti in una sola seduta piuttosto che in modo sequenziale.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library fino al 07/06/2022, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 110 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p>	<p>Il panel ritiene che il trattamento combinato non sia sempre fattibile in tutti i centri in quanto l'intervento è complesso dal punto di vista organizzativo e richiede che siano presenti in contemporanea due equipe di specialisti differenti.</p>

REFERENZE

- 1-Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116(23): 5452—546.0
- 2-Chu HH, Kim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for medium-sized hepatocellular carcinoma: A propensity-score analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1533-1543.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile il panel suggerisce di non utilizzare il trattamento combinato TACE e ablazione percutanea rispetto alla sola ablazione

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Nessuna

Monitoraggio e valutazione

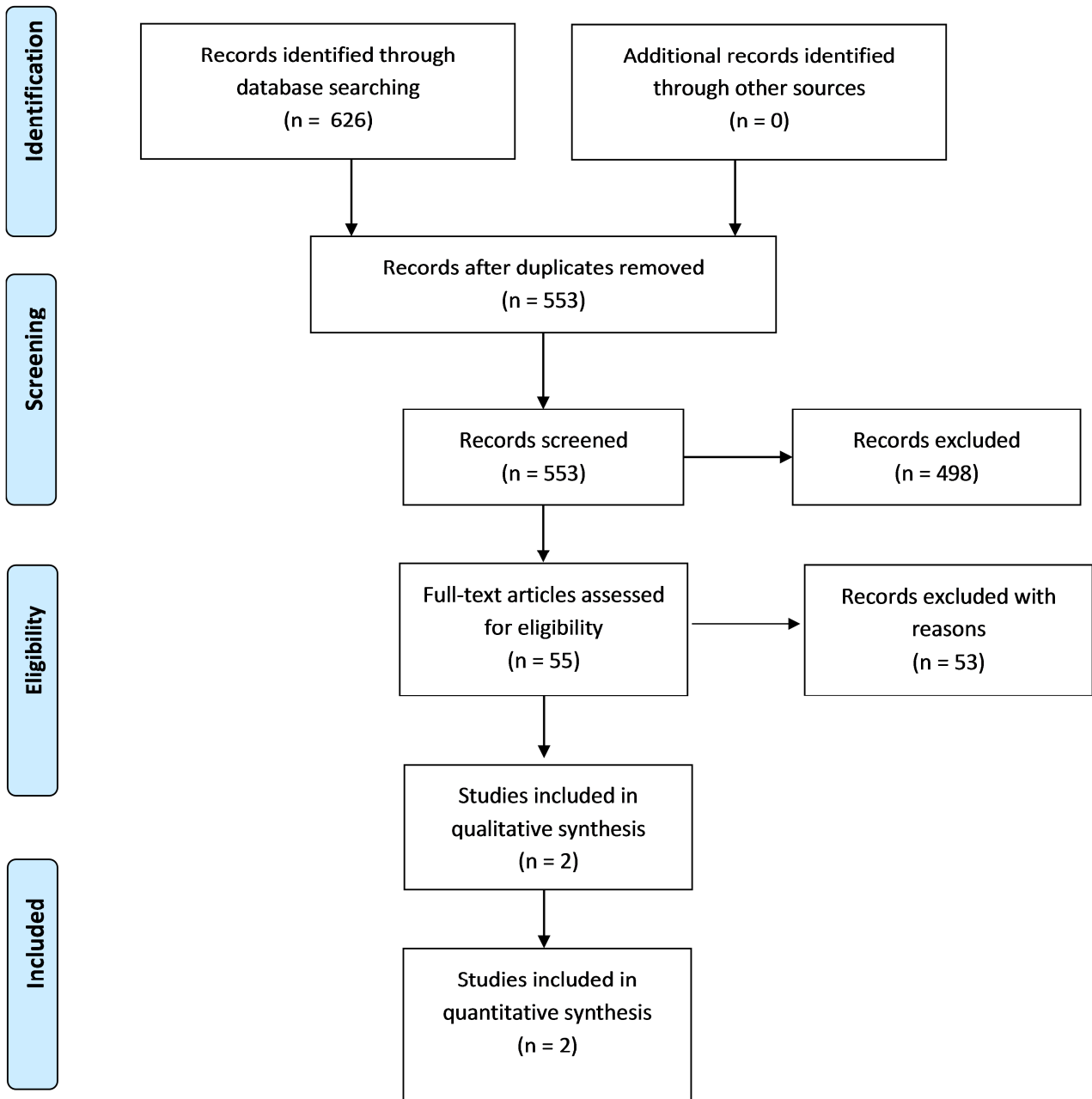
/

Priorità della ricerca

Il panel sottolinea che vi è assoluto bisogno di studi randomizzati ben condotti che valutino efficacia e sicurezza del trattamento combinato TACE e ablazione percutanea rispetto alla sola ablazione in pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile. Il panel sottolinea anche la necessità di condurre studi di costo efficacia.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con cirrosi compensata e singolo HCC di dimensioni intermedie (3.1-5 cm) non resecabile il trattamento combinato ablazione percutanea + terapia intra-arteriosa migliora la sopravvivenza rispetto alla sola ablazione?



Elenco studi esclusi

1.	Aube C. (2008). Annotated analysis of the article: chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3cm. A randomized controlled trial. <i>Journal de radiologie Paris</i> 89(9 Pt 1): 1050-1052.
2.	Bartolozzi, C., Lencioni, R., Caramella, D., et al. (1995). Treatment of large HCC: Transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. <i>Radiology</i> , 197(3), 812–818.
3.	Becker, G., Soezgen, T., Olschewski, M., Laubenberger, J., Blum, H. E., & Allgaier, H. P. (2005). Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 11(39), 6104–6109.
4.	Cao JH , Zhou J , Zhang XL, et al. (2014). Meta-analysis on radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences</i> 34(5):692-700.
5.	Chai, B., Wang, W., Wang, F., Zhou, G., & Zheng, C. (2021). Transcatheter chemoembolization plus percutaneous radiofrequency ablation versus laparoscopic radiofrequency ablation: improved outcome for inoperable hepatocellular carcinoma. <i>International Journal of Hyperthermia</i> , 38(1), 1685–1694.
6.	Chen QW, Ying HF, Gao S, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> 2016; 40: 309-314.
7.	Chern MC , Chuang VP , Cheng T , et al. (2008). Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumors. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 31(4):735-744.
8.	DeAngelis, C. D., & Fontanarosa, P. B. (2009). Retraction: Cheng B-Q, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: A randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 2008;299(14):1669-1677. <i>Jama</i> , 301(18), 1931.
9.	Ding, X., Sun, W., Chen, J., et al. (2020). Percutaneous Radiofrequency Ablation Combined With Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib for Large Hepatocellular Carcinoma Invading the Portal Venous System: A Prospective Randomized Study. <i>Frontiers in Oncology</i> , 10(October), 1–13.
10.	Endo, K., Kuroda, H., Oikawa, T., et al. (2018). Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> , 53(12), 1575–1583.
11.	English, K., Brodin, N. P., Shankar, V., et al. (2020). Association of Addition of Ablative Therapy following Transarterial Chemoembolization with Survival Rates in Patients with Hepatocellular Carcinoma. <i>JAMA Network Open</i> , 3(11), 1–12.
12.	Feng J , Yang JH , Li JH , et al. (2020). Transcatheter Arterial Chemoembolisation Combined with Radiofrequency Ablation on Hepatocellular Carcinoma and Levels of Relevant Markers. <i>30(3):259-262</i> .
13.	Galanakis N, Kehagias E, matthaiou N, et al. (2018). Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency or microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a review. <i>Hepat. Oncol.</i> 5(2), HEP07.
14.	Gu, L., Liu, H., Fan, L., Lv, Y., Cui, Z., Luo, Y., Liu, Y., Li, G., Li, C., & Ma, J. (2014). Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> , 140(2), 199–210.
15.	Jiang FQ , Lu W , Yang C , et al. (2017). Curative effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in treating hepatic cell carcinoma and its effect on serun markers. <i>20(1):17-22</i> .
16.	Jiang, C., Cheng, G., Liao, M., & Huang, J. (2021). Individual or combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a time-to-event meta-analysis. <i>World Journal of Surgical Oncology</i> , 19(1), 1–13.
17.	Jiang, G., Xu, X., Ren, S., & Wang, L. (2014). Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. <i>Tumor Biology</i> , 35(4), 3405–3408.
18.	Koda, M., Murawaki, Y., Mitsuda, A., et al. (2001). Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: A randomized control

	study. <i>Cancer</i> , 92(6), 1516–1524.
19.	Kong, Q. F., Jiao, J. B., Chen, Q. Q., Li, L., Wang, D. G., & Lv, B. (2014). Comparative effectiveness of radiofrequency ablation with or without transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. <i>Tumor Biology</i> , 35(3), 2655–2659.
20.	Lee, M. W. (2010). Comments on “Small hepatocellular carcinoma: Is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?” <i>Radiology</i> , 254(2), 633.
21.	Li, L., Tian, J., Liu, P., Wang, X., & Zhu, Z. (2016). Transarterial chemoembolization combination therapy vs monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Tumori</i> , 102(3), 301–310.
22.	Li, W., Man, W., Guo, H., & Yang, P. (2016). Clinical study of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> , 12(7), C217–C220.
23.	Liu, Y., Li, Y., Gao, F., Zhang, Q., et al. (2020). Comparison of Transcatheter Arterial Chemoembolization-Radiofrequency Ablation and Transcatheter Arterial Chemoembolization Alone for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion Using Propensity Score Analysis: A Retrospective Cohort Study. <i>Journal of Oncology</i> , 2020.
24.	Liu, Y., Xue, D., Tan, S., Zhang, Q., et al. (2019). Comparison of macrovascular invasion-free survival in early-intermediate hepatocellular carcinoma after different interventions: A propensity score-based analysis. <i>Journal of Cancer</i> , 10(17), 4063–4071.
25.	Lu, Z., Wen, F., Guo, Q., Liang, H., Mao, X., & Sun, H. (2013). Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized-controlled trials. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 25(2), 187–194.
26.	Ni, J. Y., Liu, S. S., Xu, L. F., Sun, H. L., & Chen, Y. T. (2013). Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> , 139(4), 653–659.
27.	Ni, J. Y., Liu, S. S., Xu, L. F., Sun, H. L., & Chen, Y. T. (2013). Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 19(24), 3872–3882.
28.	Peng, Z. W., & Chen, M. S. (2013). Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Oncology (Switzerland)</i> , 84, 40–43.
29.	Peng, Z. W., Zhang, Y. J., Chen, M. S., et al. (2013). Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 31(4), 426–432.
30.	Peng, Z. W., Zhang, Y. J., Liang, H. H., Lin, X. J., Guo, R. P., & Chen, M. S. (2012). Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: A prospective randomized trial. <i>Radiology</i> , 262(2), 689–700.
31.	Sheta, E., El-Kalla, F., El-Gharib, M, et al. (2016). Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A randomized-controlled study. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 28(10), 1198–1203.
32.	Shi, F., Tan, Z., An, H., et al. (2016). Hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm treated with radiofrequency ablation with or without percutaneous ethanol injection. <i>Annals of Hepatology</i> , 15(1), 61–70.
33.	Shi F., Liang, Z., Shuai, L., et al. (2016). Chemolipiodolization with or without embolization in transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma-propensity score matching analysis. <i>Oncotarget</i> , 7(21), 31311–31321.
34.	Shi, F., Wu, M., Lian, S. S., Mo, Z. Q., et al. (2019). Radiofrequency ablation following downstaging of hepatocellular carcinoma by using transarterial chemoembolization: Long-term Outcomes. <i>Radiology</i> , 293(3), 707–715.
35.	Shimose, S., Tanaka, M., Iwamoto, H., et al. (2019). Prognostic impact of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Comparison with TACE alone using decision-tree analysis after propensity score matching. <i>Hepatology Research</i> , 49(8), 919–928.
36.	Song, M. J., Bae, S. H., Lee, J. S., et al. (2016). Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. <i>Korean Journal of</i>

	Internal Medicine, 31(2), 242–252.
37.	Veltri, A., Gazzera, C., Calandri, M., et al. (2015). Percutaneous treatment of Hepatocellular carcinoma exceeding 3 cm: combined therapy or microwave ablation? Preliminary results. <i>Radiologia Medica</i> , 120(12), 1177–1183.
38.	Wang, C., Liao, Y., Qiu, J., Yuan, Y., et al. (2020). Transcatheter arterial chemoembolization alone or combined with ablation for recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> , 146(10), 2669–2680.
39.	Wang, W., Shi, J., & Xie, W. F. (2010). Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Liver International</i> , 30(5), 741–749.
40.	Wang, X., Hu, Y., Ren, M., Lu, X., Lu, G., & He, S. (2016). Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: A time-to-event meta-analysis. <i>Korean Journal of Radiology</i> , 17(1), 93–102.
41.	Wang, Y. Bin, Chen, M. H., Yan, K., Yang, W., Dai, Y., & Yin, S. S. (2007). Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. <i>Quality of Life Research</i> , 16(3), 389–397.
42.	Wang, Y., Deng, T., Zeng, L., & Chen, W. (2016). Efficacy and safety of radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Hepatology Research</i> , 46(1), 58–71.
43.	Xu, Xue; Li, Mengzhi; Hu, Jun; et al. (2018). Somatic mitochondrial DNA D - loop mutations in meningioma discovered : A preliminary data A comprehensive overview of mitochondrial DNA 4977-bp. <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> , 14(7), 1525–1534.
44.	Yan, S., Xu, D., & Sun, B. (2013). Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 58(7), 2107–2113.
45.	Yang, D. J., Luo, K. L., Liu, H., et al. (2017). Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. <i>Oncotarget</i> , 8(2), 2960–2970.
46.	Yang, P., Liang, M., Zhang, Y., & Shen, B. (2008). Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC. <i>Advances in Therapy</i> , 25(8), 787–794.
47.	Yang, W., Chen, M. H., Wang, M. Q., et al. (2009). Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. <i>Hepatology Research</i> , 39(3), 231–240.
48.	Yang, Y., Yu, H., Qi, L., Liu, C., Feng, Y., Qi, J., Li, J., & Zhu, Q. (2022). Combined radiofrequency ablation or microwave ablation with transarterial chemoembolization can increase efficiency in intermediate-stage hepatocellular carcinoma without more complication: a systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Hyperthermia</i> , 39(1), 455–465.
49.	Yi, Y., Zhang, Y., Wei, Q., Zhao, L., et al. (2014). Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. <i>Chinese Journal of Cancer Research</i> , 26(1), 112–118.
50.	Yuan, P., Wang, F., Zhu, G., & Chen, B. (2021). The clinical efficiency of TACE combined with simultaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Investigational New Drugs</i> , 39(5), 1383–1388.
51.	Young S, Goltzarian J. Locoregional therapies in the treatment of 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma : Critical review of the literature. <i>Am J Roentgenol</i> 2020; 215: 223-234.
52.	Zhang, Y. J., Chen, M. S., Chen, Y., Lau, W. Y., & Peng, Z. (2021). Long-term Outcomes of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation as an Initial Treatment for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. <i>JAMA Network Open</i> , 4(9), 1–11.
53.	Zheng, L., Li, H. L., Guo, C. Y., & Luo, S. X. (2018). Comparison of the efficacy and prognostic factors of transarterial chemoembolization plus microwave ablation versus transarterial chemoembolization alone in patients with a large solitary or multinodular hepatocellular carcinomas. <i>Korean Journal of Radiology</i> , 19(2), 237–246.

APPENDICE I

ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;

ELENCO STUDI ESCLUSI - Q10

QUESITO 10

Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica è indicata la chemio-embolizzazione trans-arteriosa (TACE) con DC-beads rispetto alla TACE convenzionale?

POPOLAZIONE:	Pazienti con cirrosi epatica e HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica
INTERVENTO:	Chemio-embolizzazione trans-arteriosa (TACE) con DC-beads
CONFRONTO:	TACE convenzionale
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Controllo della malattia ad un mese; Controllo della malattia a sei mesi; Tasso do complicazioni; Deterioramento della funzione epatica; Eventi avversi seri
SETTING:	Ospedaliero e ambulatoriale
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Golfieri ASSENTI: Giannini, Piscaglia, Rimassa, Viganò, Farinati, Sacco, Mega

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>I pazienti cirrotici (massimo Child-Pugh B7) con HCC singolo o multifocale non resecabile senza invasione portale ed estensione extraepatica possono essere sottoposti ai trattamenti trans-arteriosi di embolizzazione (TAE) e chemio-embolizzazione (TACE) (1). Il razionale di tali procedure sta nel determinare un danno prevalentemente ischemico alle cellule tumorali mediante l'occlusione dei vasi arteriosi afferenti alla neoplasia, a cui si aggiunge, nel caso della TACE, il danno da infusione del chemioterapico.</p> <p>Esistono due tecniche di chemio-embolizzazione: la prima, nota come TACE convenzionale (cTACE), prevede l'infusione preliminare di un chemioterapico emulsionato con olio di papavero (Lipiodol®), che comporta una emivita del farmaco di circa 1 ora; al termine di tale infusione si procede al blocco temporaneo del rifornimento arterioso al tumore mediante infusione di particelle di gelfoam riassorbibili. La seconda tecnica, definita DEB-TACE, prevede l'infusione di microsferi embolizzanti permanenti (DC beads), precaricate con il chemioterapico. Tali microsferi hanno la capacità di sequestrare al loro interno l'agente chemioterapico e di rilasciarlo nell'arco di una settimana, determinandone una emivita variabile da 150 a 1730 ore, a seconda del calibro delle particelle. Questa innovazione tecnologica consente di standardizzare meglio la tecnica (75 mg doxorubicina per ogni fiala) e il lento rilascio di farmaco ne determina un picco di concentrazione plasmatica molto minore, con potenziali vantaggi in termini di effetti tossici immediati. Tuttavia, non esistono attualmente linee guida o sostanziali evidenze scientifiche che suggeriscano l'impiego preferenziale della DEB-TACE rispetto alla cTACE o viceversa. Una metanalisi di studi sia randomizzati che osservazionali pubblicati fino al 2015 evidenzia la non superiorità della DEB-TACE sulla cTACE in termini di risposta tumorale e sopravvivenza (2). Pertanto, la scelta dell'una rispetto all'altra è affidata perlopiù alla convinzione personale del radiologo che esegue la procedura.</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>In prima battuta sono stati considerati 8 studi inclusi nella precedente versione del quesito sviluppato per la LG AIOM 2017. È stata quindi eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library dal 2017 fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 795 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, sono stati considerati gli 8 studi inclusi nel quesito corrispondente della Linea guida AIOM 2017. Complessivamente, sono stati valutati in full-text 20 studi come potenzialmente eleggibili. 14 sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati quindi inclusi 6 RCTs (4 inclusi nel quesito AIOM, 2 trovati con update): Golfieri 2014, Sacco 2011, van Malestein 2011, Lammer 2010, Gioreski 2021, Yang 2021) (2-7).</p> <p>In totale, i partecipanti sono 645, l'età media è pari a 66.6 anni, il 73,8% è di sesso maschile; Child-Pugh B: 21,8%; Follow up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 anni per mortalità (1 studio con follow up di 6 settimane non incluso nelle analisi) • Controllo malattia: 6 mesi (4 studi); 1 mese (3 studi). Uno studio anche 3-9-12 mesi <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="450 762 1874 1409"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Effetto assoluto anticipato[†] (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Commen ti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con TACE convenzionale</th> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con DC beads TACE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">mortality</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.82 (0.65 a 1.04)</td> <td rowspan="2">404 (4 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>44 per 100</td> <td>36 per 100 (28 a 45)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease control rate 6 months FU</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.09 (0.95 a 1.26)</td> <td rowspan="2">478 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>67 per 100</td> <td>73 per 100 (64 a 85)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">disease control rate FU 1 month</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.00 (0.94 a 1.07)</td> <td rowspan="2">269 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>93 per 100</td> <td>93 per 100</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato [†] (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commen ti	Rischio con TACE convenzionale	Rischio con DC beads TACE	mortality	Popolazione in studio		RR 0.82 (0.65 a 1.04)	404 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		44 per 100	36 per 100 (28 a 45)	Disease control rate 6 months FU	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.95 a 1.26)	478 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b		67 per 100	73 per 100 (64 a 85)	disease control rate FU 1 month	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.94 a 1.07)	269 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b		93 per 100	93 per 100	
Esiti	Effetto assoluto anticipato [†] (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commen ti																												
	Rischio con TACE convenzionale	Rischio con DC beads TACE																																				
mortality	Popolazione in studio		RR 0.82 (0.65 a 1.04)	404 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																	
	44 per 100	36 per 100 (28 a 45)																																				
Disease control rate 6 months FU	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.95 a 1.26)	478 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																																	
	67 per 100	73 per 100 (64 a 85)																																				
disease control rate FU 1 month	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.94 a 1.07)	269 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																																	
	93 per 100	93 per 100																																				

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(88 a 100)</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table> <p>a. abbassato 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto b. abbassato 1 livello per rischio di bias: non specificato se valutazione effettuata in cieco</p>			(88 a 100)																
		(88 a 100)																		
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>In prima battuta sono stati considerati 8 studi inclusi nella precedente versione del quesito sviluppato per la LG AIOM 2017. È stata quindi eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library dal 2017 fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 795 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, sono stati considerati gli 8 studi inclusi nel quesito corrispondente della Linea guida AIOM 2017. Complessivamente, sono stati valutati in full-text 20 studi come potenzialmente eleggibili. 14 sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati quindi inclusi 6 RCTs (4 inclusi nel quesito AIOM, 2 trovati con update): Golfieri 2014, Sacco 2011, van Malestein 2011, Lammer 2010, Gioreski 2021, Yang 2021) (2-7).</p> <p>In totale, i partecipanti sono 645, l'età media è pari a 66.6 anni, il 73,8% è di sesso maschile; Child-Pugh B: 21,8%; Follow up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 anni per mortalità (1 studio con follow up di 6 settimane non incluso nelle analisi) • Controllo malattia: 6 mesi (4 studi); 1 mese (3 studi). Uno studio anche 3-9-12 mesi <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con TACE convenzionale</th> <th>Rischio con DC beads TACE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Complication rate (PES)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.91 (0.70 a 1.20)</td> <td rowspan="2">298 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>39 per 100</td> <td>36 per 100 (27 a 47)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con TACE convenzionale	Rischio con DC beads TACE	Complication rate (PES)	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.70 a 1.20)	298 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		39 per 100	36 per 100 (27 a 47)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti										
	Rischio con TACE convenzionale	Rischio con DC beads TACE																		
Complication rate (PES)	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.70 a 1.20)	298 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}															
	39 per 100	36 per 100 (27 a 47)																		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Liver function deterioration	Popolazione in studio		RR 0.69 (0.26 a 1.89)	274 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^c	
	9 per 100	6 per 100 (2 a 17)				
SAE	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.54 a 1.27)	468 (4 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	16 per 100	14 per 100 (9 a 21)				
<p>a. abbassato 1 livello per rischio di bias: non specificato se valutazione effettuata in cieco</p> <p>b. abbassato 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto</p> <p>c. abbassato 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove varia da alta a molto bassa.</p> <p>La certezza complessivamente è molto bassa se si considera la certezza inferiore fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti e per mancanza di cecità del valutatore.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI
---------	---------------------	----------------

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante o Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase, Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 879 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>E' stata quindi presa in considerazione la survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC. Importanza di esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante).</p> <p>Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%). ● Effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%) 	AGGIUNTIVE
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto o Probabilmente è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia o Non lo so 		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 211 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per i prezzi costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2021 e MED-ITALIA BIOMEDICA S.R.L.</p> <p>TACE convenzionale</p> <hr/> <table border="1" data-bbox="450 414 1657 869"> <thead> <tr> <th>REVERSAL</th> <th>N.</th> <th>Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita per patologia oncologica</td> <td></td> <td>200 €</td> </tr> <tr> <td>RX torace (due proiezioni)</td> <td></td> <td>40 €</td> </tr> <tr> <td>TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)</td> <td></td> <td>140 €</td> </tr> <tr> <td>TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie</td> <td></td> <td>3.000 €</td> </tr> <tr> <td>lipiodol</td> <td></td> <td>247€</td> </tr> <tr> <td>epirubicina</td> <td></td> <td>56€</td> </tr> <tr> <td>spongel</td> <td></td> <td>3,53€</td> </tr> <tr> <td>TOTALE</td> <td></td> <td>3.686,53 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deb-TACE</p>	REVERSAL	N.	Importo del rimborso	Visita per patologia oncologica		200 €	RX torace (due proiezioni)		40 €	TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €	TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €	lipiodol		247€	epirubicina		56€	spongel		3,53€	TOTALE		3.686,53 €	
REVERSAL	N.	Importo del rimborso																											
Visita per patologia oncologica		200 €																											
RX torace (due proiezioni)		40 €																											
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €																											
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €																											
lipiodol		247€																											
epirubicina		56€																											
spongel		3,53€																											
TOTALE		3.686,53 €																											

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
TACE. Perfusionazione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
lipiodol		247€
epirubicina		56€
spongel		3,53€
TOTALE		3.686,53 €

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuno studio è stato incluso	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- o È in favore del confronto
- o Probabilmente è in favore del confronto
- o Non è in favore né del confronto né dell'intervento
- Probabilmente è in favore dell'intervento
- o È in favore dell'intervento
- o Varia
- o Nessuno studio incluso

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 211 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

2 studi di costo-efficacia sono stati trovati in letteratura.

Di seguito viene riportato il risultato dell'unico studio di costo-efficacia effettuato in Italia (Cucchetti 2016) (8) che ha considerato pazienti affetti da HCC multifocale non resecabile. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti attraverso una revisione sistematica della letteratura di RCT e studi osservazionali; i dati sui costi diretti sono stati ottenuti dalla letteratura scientifica pubblicata e dal Medicare database. Tasso di sconto 3%. Prospettiva SSN.

Table 1
Costs and utilities used in the cost-effectiveness analysis.

Variable	Base case value	Plausible range	References
Costs (Euro 2014)			
Overall costs of TACE ^a	2892	1842-5285	[19-21]
Doxorubicin (Pfizer)	47	-	Factory [19-21]
Lipiodol (Guerbet)	3	-	Factory [19-21]
Gelfoam (Baxter)	1	-	Factory [19-21]
DC-Bead (HepaSphere Microspheres)	780	-	Factory [20]
In-hospital stay (per day)	250	200-300	NHS [1,18,21]
Costs of trimestral follow-up ^b	400	300-500	NHS [1,18]
Utilities			
HCC and compensated cirrhosis	0.72	0.58-0.86	[16-18]
Post-embolization syndrome ^c	0.65	0.52-0.77	[16-18]
Severe adverse event ^c	0.57	0.46-0.68	[16-18]
Incurable HCC	0.40	0.32-0.48	[16-18]

^a Overall TACE costs included: (1) consumable costs used in each case (such as preoperative laboratory tests, catheters, wires and other equipment used during each intervention; drug costs were not included in this cost item); (2) indirect overhead facility costs and (3) costs related to operations support for angiography suites [19]. Follow-up costs included: abdominal ultrasound, complete blood exams and CT scan to verify response to TACE and subsequently progression of HCC.

^b Patients experiencing post-embolization syndrome were assumed to have a 10% utility reduction from the baseline.

^c Patients experiencing SAE were assumed to have a 20% utility reduction from the baseline equivalent to patients having HCC and decompensated cirrhosis.

Base case values of utilities were estimated from literature; costs were estimated from literature, National Healthcare system reimbursement and factory prices. Ranges were assumed to be within 40% of the base-case value. Utility is a dimensionless measure of quality of life varying between 0 = death to 1 = alive in perfect health status.

TACE: trans-arterial chemo-embolization; NHS: National Healthcare System; HCC: hepatocellular carcinoma; CT: computer tomography; SAE: severe adverse events.

Table 4
Results of Markov simulation model over 2000 patients submitted either to cTACE or DEB-TACE.

	DEB-TACE (n = 1000)	cTACE (n = 1000)	Effect size
Base-case scenario			
Costs (€)	10,460 ± 1252	9435 ± 1518	0.737
Life-expectancy (years)	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.5	0.605
Quality-adjusted life-expectancy (QALY)	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.4	0.911
Cost-effectiveness (€/QALY)	4705 ± 858	4821 ± 1149	0.114
Proportion optimal strategy (%) ^a	68.4	31.6	0.791
Cost-per-year (€/year)	3371 ± 547	3469 ± 783	0.145
BCTs scenario			
Costs (€)	11,656 ± 1321	10,389 ± 1554	0.879
Life-expectancy (years)	5.2 ± 0.8	4.6 ± 0.6	0.849
Quality-adjusted life-expectancy (QALY)	4.0 ± 0.6	3.3 ± 0.5	1.288
Cost-effectiveness (€/QALY)	3089 ± 523	3246 ± 649	0.266
Proportion optimal strategy (%) ^a	78.2	21.8	1.366
Cost-per-year (€/year)	2211 ± 325	2330 ± 428	0.313

Results are reported as mean and standard deviation; QALY = quality-adjusted life-years.

Effect size values are reported in absolute values: <0.3 indicate small differences; between 0.3 and 0.5 indicate moderate differences, and >0.5 indicate large differences.

^a The percentage of cases in which one treatment resulted in longer quality-adjusted life-expectancy than the other.

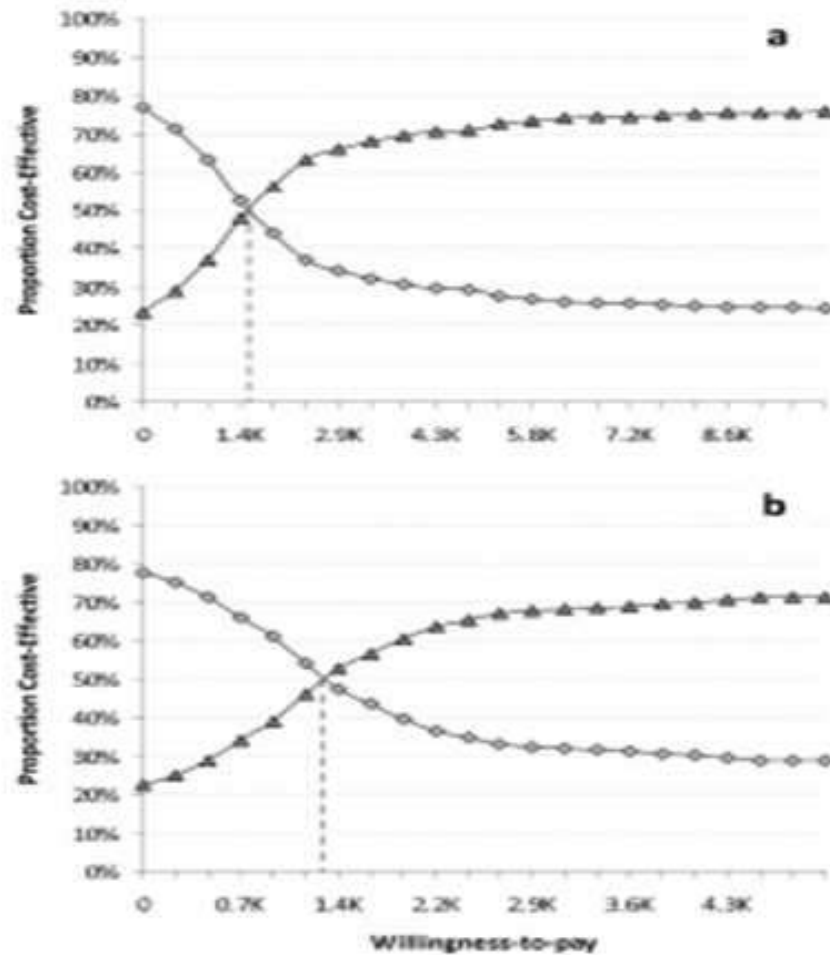


Fig. 3. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) in the “base-case scenario” (Panel A) and in the “RCT-scenario” (Panel B). CEAC represents the uncertainty in cost-effectiveness analysis and allows the identification of the willingness-to-pay threshold. The WTP threshold for the “base-case scenario” was €3576/QALY and for the “RCT-scenario” was €2040/QALY.

In conclusione,

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>ancora non è chiaro se DEB-TACE possa fornire o meno un beneficio di sopravvivenza rispetto a cTACE ma può fornire un miglioramento della qualità della vita a fronte di un lieve sovrapprezzo nell'arco di vita post-TACE.</p> <p>Potrebbe rappresentare un'alternativa conveniente a cTACE se il pagatore è in grado di coprire un costo incrementale fino a circa 2000–3500 euro per QALY.</p> <p>L'altro studio identificato (Wu 2021) (9) è stato condotto in USA e conclude che per pazienti con un'età mediana di 67 anni, la cTACE ha prodotto un beneficio per la salute di 2,11 anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) al costo di \$ 125.324, mentre la DEE-TACE di 1,71 QALY per \$ 144.816.</p> <p>In 10.000 simulazioni Monte Carlo, la cTACE si è sempre dimostrata essere la strategia più conveniente.</p> <p>Lo studio prende in considerazione i costi diretti dei trattamenti, i costi dei test di laboratorio, i costi legati agli eventi avversi, e i costi legati alla post-progressione.</p> <p>I dati sulla effectiveness vengono estrapolati dallo studio PRECISION</p>	
<h3>Equità</h3> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 879 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 879 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Due studi sono stati valutati in full-text, uno è stato escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse.</p> <p>In conclusione, un articolo è stato incluso: Gaba 2012 (10). L'obiettivo di questo studio era di valutare i modelli di chemio-embolizzazione e identificare il loro utilizzo. Per tale motivo, nei mesi di agosto e settembre del 2010, i membri della Società di Radiologia Interventistica (SIR) con "competenza in chemio-embolizzazione" sono stati invitati a partecipare ad un questionario online. 268 dei 1157 membri SIR invitati (23%) hanno risposto al sondaggio.</p> <p>Il 93% degli intervistati è di sesso maschile e la maggior parte di loro ha eseguito da 1 a 5 chemio-embolizzazioni al mese nell'ultimo anno. Gli intervistati hanno</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	risposto di preferire la DEB-chemio-embolizzazione rispetto a quella tradizionale per pazienti con HCC unifocale (46% vs 39%) e multifocale (40% vs 30%).	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline , Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 879 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessun articolo è stato considerato pertinente.	

REFERENZE

- 1-European Association for The Study of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43.
- 2-Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2014; 111:255-264.
- 3-Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2011; 22:1545-52.
- 4-van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie. 2011;34(7):368-76.
- 5-Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the precision v study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33:41-52.
- 6-Gjoreski A, Jovanoska I, Risteski F, et al. Single-center randomized trial comparing conventional chemoembolization versus doxorubicin-loaded polyethylene glycol microspheres for early- and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Prev. 2021;30(3):258-266.
- 7-Yang X, Li H, Liu J, et al. The short-term efficacy of DEB-TACE loaded with epirubicin and raltitrexed in the treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma. Am J Transl Res. 2021;13(8):9562-9569.
- 8-Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, et al. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2016; 48:798–80.
- 9-Wu X, Chapiro J, Malhotra A. Cost-Effectiveness of Imaging Tumor Response Criteria in Hepatocellular Cancer After Transarterial Chemoembolization. J Am Coll Radiol. 2021;18(7):927-934.
- 10-Gaba RC. Chemoembolization practice patterns and technical methods among interventional radiologists: results of an online survey. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(3):692-9.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica, il panel suggerisce di usare la chemio-embolizzazione trans-arteriosa con DC-beads (deb-TACE) o la TACE convenzionale sulla base della disponibilità del trattamento

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (2017 a 22 aprile 2022)

((((((((((((((cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND ((HCC[Title/Abstract] OR Hepatocellular[Title/Abstract])) AND (((("transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transcatheter arterial chemoembolisation"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolisation"[Title/Abstract] OR TACE[Title/Abstract]))) OR (("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND "Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh])) AND (((((((("DC Bead"[Title/Abstract] OR "DC Beads"[Title/Abstract] OR "Drug Eluting Bead"[Title/Abstract] OR "Drug Eluting Beads"[Title/Abstract] OR "Drug-Eluting Bead"[Title/Abstract] OR "Drug-Eluting Beads"[Title/Abstract] OR Debdox[Title/Abstract])) OR (((((((((((cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND ((HCC[Title/Abstract] OR Hepatocellular[Title/Abstract])) AND (((("transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transcatheter arterial chemoembolisation"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolisation"[Title/Abstract] OR TACE[Title/Abstract]))) OR (("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (2017 al 22 aprile 2022)

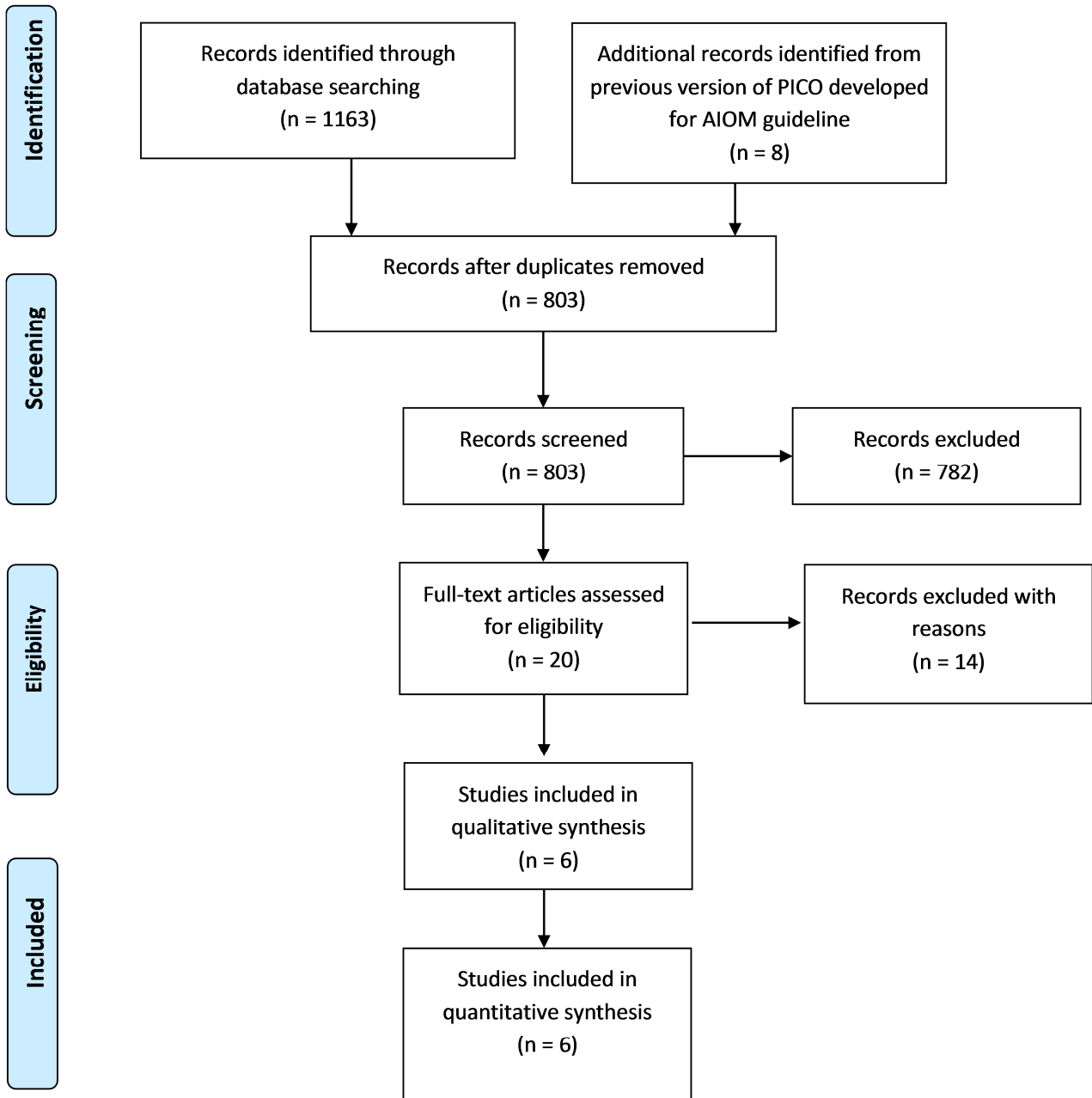
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'chemoembolization'/exp/mj
#3 'trans-arterial' OR 'trans arterial' OR ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation))
#4 tace:ti,ab
#5 #2 OR #3 OR #4
#6 'dc bead' OR 'dc beads' OR 'drug eluting bead' OR 'drug eluting beads' OR 'drug-eluting bead' OR 'drug-eluting beads' OR debdo:ti,ab
#7 #5 AND #6
#8 #1 AND (#5 OR #7)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 4) in the Cochrane Library (searched 22 aprile 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation):ti,ab,kw
#6 MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees
#7 (TACE):ti,ab,kw
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 ('dc bead' OR 'dc beads' OR 'drug eluting bead' OR 'drug eluting beads' OR 'drug-eluting bead' OR 'drug-eluting beads' OR debdo):ti,ab,kw
#10 #8 AND #9
#11 #4 AND #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Mar 2022



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con cirrosi epatica (massimo Child-Pugh B7) affetti da HCC multifocale non resecabile e senza invasione portale o estensione extraepatica la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) con DC-beads migliora gli esiti clinici rispetto alla TACE convenzionale?



Elenco studi esclusi

1.	Baere, T. De, Gomes, F. V., Gerardo, T., et al. (2020). Safety, tolerability, and efficacy of transarterial chemoembolization using anthracyclines-loaded drug-eluting microspheres for treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma Pooled analyses. <i>Annals of Oncology</i> . <i>Annals of Oncology</i> , 31, S220.
2.	Bzeizi, K. I., Arabi, M., Jamshidi N, et al. (2021). Conventional Transarterial Chemoembolization Versus Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma : A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cancers</i> 13:6172.
3.	Brown, K. T., Do, R. K., Gonen, M., Covey, A. M., et al. (2016). Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 34(17), 2046–2053.
4.	Chen, P., Yuan, P., Chen, B., et al. (2017). Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : A systematic review and meta-analysis. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> , 41(1), 75–85.
5.	Facciorusso, A. (2018). Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma : Current state of the art. <i>World J Gastroenterol</i> . 24(2), 161–169.
6.	Han, T., Yang, X., Zhang, Y., et al. (2019). arterial chemoembolization and drug-eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : A meta-analysis. 13(5), 374–381.
7.	Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, et al. (2020). A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. ASCO Annual Meeting Abstr:4518.
8.	Liang, B., Makamure, J., Shu, S., et al. (2021). Treatment Response , Survival , and Safety of Transarterial Chemoembolization With CalliSpheres ® Microspheres Versus Conventional Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma : A Meta-Analysis. 11(March), 1–15.
9.	Llovet, J. M., Real, M. I., Montaña, X., et al. (2002). Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. <i>Lancet</i> , 359(9319), 1734–1739.
10.	Ma, Y., Zhao, C., Zhao, H., et al. (2019). Comparison of treatment efficacy and safety between drug-eluting bead transarterial chemoembolization with CalliSpheres ® microspheres and conventional transarterial chemoembolization as first-line treatment in hepatocellular carcinoma patients. 11(12), 7456–7470.
11.	Malagari, K., Pomoni, M., Kelekis, A., et al. (2010). Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. <i>CardioVascular and Interventional Radiology</i> , 33(3), 541–551.
12.	Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, et al. (2013). A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. <i>British Journal of Cancer</i> 108:1252–1259.
13.	Wang H, Cao C, Wei X, et al. (2020). A comparison between drug-eluting bead-transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of six randomized controlled trials. <i>J Cancer Res Ther</i> . 16(2):243-249.
14.	Zou, J. H., Zhang, L., Ren, Z. G., et al. (2016). Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma : a meta-analysis. <i>Journal of Digestive Diseases</i> 17:510–517.

APPENDICE J
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q11

QUESITO 11

Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo è indicato il trattamento con TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE?

POPOLAZIONE:	HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo
INTERVENTO:	TACE seguita da radioterapia
CONFRONTO:	TACE
ESITI PRINCIPALI:	3DCRT mortalità 1 anno; 3DCRT mortalità 2 anni; 3DCRT mortalità 3 anni; 3DCRT mancata risposta al trattamento; 3DCRT qualità della vita; 3DCRT leucopenia; 3DCRT aumento bilirubina; RT sopravvivenza 1 anno; RT sopravvivenza 2 anni; RT sopravvivenza 3 anni; RT mancata risposta al trattamento; RT aumento bilirubina; RT leucopenia;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	POPOLAZIONE
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Golfieri ASSENTI Giannini, Piscaglia, Rimassa, Viganò, Farinati, Sacco, Mega.

VALUTAZIONE








Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>In campo epato-oncologico vi è un crescente interesse sull'utilizzo della radioterapia (RT) in associazione alla TACE, sia in forma di combinazione prestabilita sia come terapia sequenziale dopo ripetute TACE risultate scarsamente efficaci. Le metodiche più moderne di radioterapia, come la radioterapia 3D (3DCRT) e la radioterapia a intensità modulata (Intensity Modulated Radiation Therapy), garantiscono, rispetto alla radioterapia convenzionale 2D, una migliore concentrazione della dose radiante sulla lesione bersaglio, preservando così il tessuto epatico circostante dall'esposizione alle radiazioni, con indubbio vantaggio in termini di efficacia e sicurezza. In particolare, la 3DCRT permette l'erogazione di dosi curative di radiazioni conformate al target tumorale individuato su immagini radiologiche, e la tecnica IMRT rappresenta un'ulteriore evoluzione in termini di maggior precisione su tumori con volumi complessi e/o in adiacenza a zone critiche (es. midollo spinale, cuore, anse intestinali). Inoltre, la radioterapia moderna permette anche l'utilizzo delle immagini radiologiche per monitorare la posizione del paziente e del tumore prima e durante la seduta di radioterapia (Image guided radiotherapy o IGRT), in questo modo si ha una maggior accuratezza e minimizzazione degli effetti collaterali.</p>	


Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Cochrane Library, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 luglio 2022, senza limitazioni di lingua e tipo di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 762 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 40 studi come potenzialmente eleggibili, 35 sono stati esclusi. Sono state quindi ritenute inizialmente includibili 5 Revisioni Sistematiche per le quali è stata poi effettuata un'analisi di sovrapposizione degli studi primari presenti. Tre revisioni sono state escluse perché analizzavano pochi studi e presenti anche in Huo 2015. Nella nostra analisi sono state quindi considerate solo Huo 2015 e Lu 2019 (1-2).</p> <p>Lu 2019 (Cochrane review) include 8 RCTs, 632 pazienti randomizzati in totale; l'età ha un range che varia da 16-78 anni, il sesso maschile ha un range che varia tra il 50%-75%; stadio III: range: 22% -85%; tumore > 3 cm: range 40%-100% (5 studi), Child-Pugh A: range 65%-72% (2 studi).</p> <p>Il confronto analizzato è: TACE + 3D conformal radiotherapy vs TACE</p> <p>Follow up mediano: 12 mesi (range 2-38 mesi)</p> <p>Huo 2015 include 11 RCTs, 1030 pazienti inclusi in totale; età media: 52 anni (4 studi); la percentuale di pazienti di sesso maschile non è riportata, stadio III: 37,5% (7 studi), la classe di Child-Pugh più frequente non è riportata</p> <p>Il confronto analizzato è: TACE + RT vs TACE</p> <p>Follow up mediano: Non riportato</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="528 1075 1532 1420"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con TACE</th> <th>Rischio con TACE + radioterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3DCRT mortalità 1 anno</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.54 (0.44 a 0.66)</td> <td rowspan="2">632 (8 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○ ○ Bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>50 per 100</td> <td>27 per 100 (22 a 33)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con TACE	Rischio con TACE + radioterapia	3DCRT mortalità 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.54 (0.44 a 0.66)	632 (8 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a		50 per 100	27 per 100 (22 a 33)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti										
	Rischio con TACE	Rischio con TACE + radioterapia																		
3DCRT mortalità 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.54 (0.44 a 0.66)	632 (8 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^a															
	50 per 100	27 per 100 (22 a 33)																		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

3DCRT mortalità 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.68 (0.60 a 0.78)	584 (7 RCT)	 Bassa ^a
	71 per 100	48 per 100 (43 a 55)			
3DCRT mortalità 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.73 a 0.88)	552 (7 RCT)	 Bassa ^a
	85 per 100	68 per 100 (62 a 75)			
3DCRT mancata risposta al trattamento follow up: mediana 18 mesi	Popolazione in studio		RR 0.49 (0.39 a 0.61)	632 (8 RCT)	 Bassa ^a
	50 per 100	24 per 100 (19 a 30)			
3DCRT qualità della vita	QoL significativamente meglio nel Gruppo TACE+ 3DCRT rispetto al gruppo TACE: Chi2 = 4.479, P = 0.034		-	(1 RCT)	 Molto bassa ^{a,b}
RT sopravvivenza 1 anno	Popolazione in studio		OR 1.36 (1.22 a 1.66)	(11 RCT)	 Bassa ^c
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)			
RT sopravvivenza 2 anni	Popolazione in studio		OR 1.79 (1.33 a 2.40)	(8 RCT)	 Bassa ^c
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)			
RT sopravvivenza 3 anni	Popolazione in studio		OR 2.34 (1.64 a 3.28)	(9 RCT)	 Bassa ^c
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)			

RT mancata risposta al trattamento	Popolazione in studio		OR 0.51 (0.36 a 0.72)	(9 RCT)		Bassa ^c
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
<p>a. abbassato di due livelli per rischio di bias: selection, performance bias non chiaro in tutti gli studi Rischio di attrition bias e detection bias o alto nella maggioranza degli studi</p> <p>b. abbassato di due livelli per imprecisione: 1 solo studio con 66 partecipanti</p> <p>c. abbassato di due livelli per rischio di bias: alto rischio di selection bias in tutti gli studi, rischio di attrition bias non chiaro o alto nella maggioranza degli studi</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 762 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 37 studi come potenzialmente eleggibili, 33 sono stati esclusi. Sono state quindi ritenute inizialmente includibili 4 Revisioni Sistematiche per le quali è stata poi effettuata un'analisi di sovrapposizione degli studi primari presenti. Alla fine, Meng 2009 e Liao 2013 sono state escluse perchè analizzavano pochi studi e presenti anche in Huo 2015. Nella nostra analisi sono state quindi considerate solo Huo 2015 e Lu 2019 (1-2).</p> <p>Lu 2019 (Cochrane review) include 8 RCTs, 632 pazienti randomizzati in totale; l'età ha un range che varia da 16-78 anni, il sesso maschile ha un range che varia tra il 50%-75%; stadio III: range: 22% -85%; tumore > 3 cm: range 40%-100% (5 studi), Child-Pugh A: range 65%-72% (2 studi).</p> <p>Il confronto analizzato è: TACE + 3D conformal radiotherapy vs TACE</p> <p>Follow up mediano: 12 mesi (range 2-38 mesi)</p> <p>Huo 2015 include 11 RCTs, 1030 pazienti inclusi in totale; età media: 52 anni (4 studi); la percentuale di pazienti di sesso maschile non è riportata, stadio III: 37,5% (7 studi), la classe di Child-Pugh più frequente non è riportata</p> <p>Il confronto analizzato è: TACE + RT vs TACE</p> <p>Follow up mediano: Non riportato</p> <p>Di seguito i risultati:</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con TACE	Rischio con TACE + radioterapia				
3DCRT leucopenia	Popolazione in studio		RR 1.12 (0.92 a 1.34)	438 (5 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	47 per 100	53 per 100 (44 a 64)				
3DCRT aumento bilirubina	Popolazione in studio		RR 2.69 (1.34 a 5.40)	172 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	11 per 100	29 per 100 (15 a 59)				
RT aumento bilirubina	Popolazione in studio		OR 2.16 (1.05 a 4.45)	(3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				
RT leucopenia	Popolazione in studio		OR 1.22 (0.91 a 1.62)	(9 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				

a. abbassato di due livelli per rischio di bias: selection, performance bias non chiaro in tutti gli studi Rischio di attrition bias e detection bias o alto nella maggioranza degli studi

b. abbassato di un livello per inconsistenza: alto livello di eterogeneità

c. abbassato un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

d. abbassato di due livelli per rischio di bias: alto rischio di selection bias in tutti gli studi, rischio di attrition bias non chiaro o alto nella maggioranza degli studi

e. I2 non riportato

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove varia da bassa a molto bassa. La certezza complessivamente è stata giudicata molto bassa. La certezza della stima è stata abbassata per rischio di bias per tutti gli esiti e per imprecisione per alcuni esiti.</p> <p>Il panel sottolinea inoltre che questi risultati vanno interpretati con cautela, in quanto la maggioranza delle evidenze deriva da studi effettuati esclusivamente su popolazioni asiatiche e con una rilevante eterogeneità nella numerosità campionaria, nei criteri di selezione, nella stratificazione dello stadio tumorale e nel disegno dello studio</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p> <p>Per tale sezione quindi si riportano i risultati della Survey condotta in Italia in cui 151 partecipanti con HCC sono stati invitati a rispondere ad un sondaggio. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale aveva un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Costi elevati
- Costi moderati
- Costi e risparmi irrilevanti
- Risparmi moderati
- Risparmi elevati
- Varia
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1 Agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 29 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato individuato in letteratura.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021.

cTACE

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
lipiodol		247€
epirubicina		56€
spongel		3,53€
TOTALE		3.686,53 €

debTACE

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antiproliferativa seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
HEPASPHERE - MICROSFERE ESPANDIBILI 50-100 MICRON 25MG		686,40 €
PARTICELLE EMBOSPHERE 900-1200 MICRON-SIRINGA 2ML; 500-700 MICRON-SIRINGA 2ML; 700-900 MICRON-SIRINGA 2ML		428,06 €
Microsfere TANDEM		821€
Media costo microsferi		645€
doxorubicina		49,74€
TOTALE		4.074,74

Radioterapia

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>REVERSAL</th> <th>N.</th> <th>Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radioterapia (DRG)</td> <td></td> <td>353 €</td> </tr> <tr> <td>Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento con tecnica 3D (Radioterapia conformazionale con eventuale collimatore multilamellare) (per seduta)</td> <td></td> <td>150 €</td> </tr> </tbody> </table>	REVERSAL	N.	Importo del rimborso	Radioterapia (DRG)		353 €	Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento con tecnica 3D (Radioterapia conformazionale con eventuale collimatore multilamellare) (per seduta)		150 €	
REVERSAL	N.	Importo del rimborso									
Radioterapia (DRG)		353 €									
Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento con tecnica 3D (Radioterapia conformazionale con eventuale collimatore multilamellare) (per seduta)		150 €									

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
 Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Nessuno studio è stato incluso	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1 Agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 29 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio di costo efficacia è stato individuato in letteratura.</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente riotta in quanto nel territorio nazionale non tutti i centri forniscono un trattamento combinato TACE +RT</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi che offre in termini di sopravvivenza e tollerabilità;</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente fattibile anche grazie alla disponibilità delle tecnologie sul territorio che permetterebbero l'implementazione del trattamento combinato</p>

REFERENZE

- 1-Huo Y, Eslick G. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2015; 1:756–765.
- 2-Lu L, Zeng J, Wen Z, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults." Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD012244.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	--	--

○	○	○	○	○
---	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo, il pane suggerisce il trattamento TACE seguito da radioterapia rispetto alla sola TACE.

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 9 luglio 2022)

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND ((HCC[Title/Abstract] OR Hepatocellular[Title/Abstract] OR "Hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract])) AND (((((((("Radiotherapy, Conformal"[Mesh]) OR ("Radiotherapy Dosage"[Mesh])) OR ("Radiotherapy Dosage"[Title/Abstract] OR "Conformal Radiotherap*[Title/Abstract] OR "Three-Dimensional Conformal Radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Three Dimensional Conformal Radiotherap*[Title/Abstract] OR "3-D Conformal Radiotherap*[Title/Abstract] OR "3D conformal"[Title/Abstract] OR "3DCRT"[Title/Abstract] OR radiotherap*[Title/Abstract])))) OR "External beam radiotherapy"[Title/Abstract] OR "External beam radiation therapy"[Title/Abstract] OR "intensity-modulated (IMRT)" [Title/Abstract] OR "intensity modulated (IMRT)" [Title/Abstract] OR "intensity-modulated (IMRT)"[Title/Abstract] OR "intensity modulated radiation therapy"[Title/Abstract] OR "volumetric modulated arc therapy"[Title/Abstract] AND (((("transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract]) OR "trans-arterial chemoembolization"[Title/Abstract]) OR "transcatheter arterial chemoembolisation" OR chemoembolization[Title/Abstract] OR "TACE" [Title/Abstract] OR "Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]))))

Embase (Embase.com) (1974 a 9 luglio 2022)

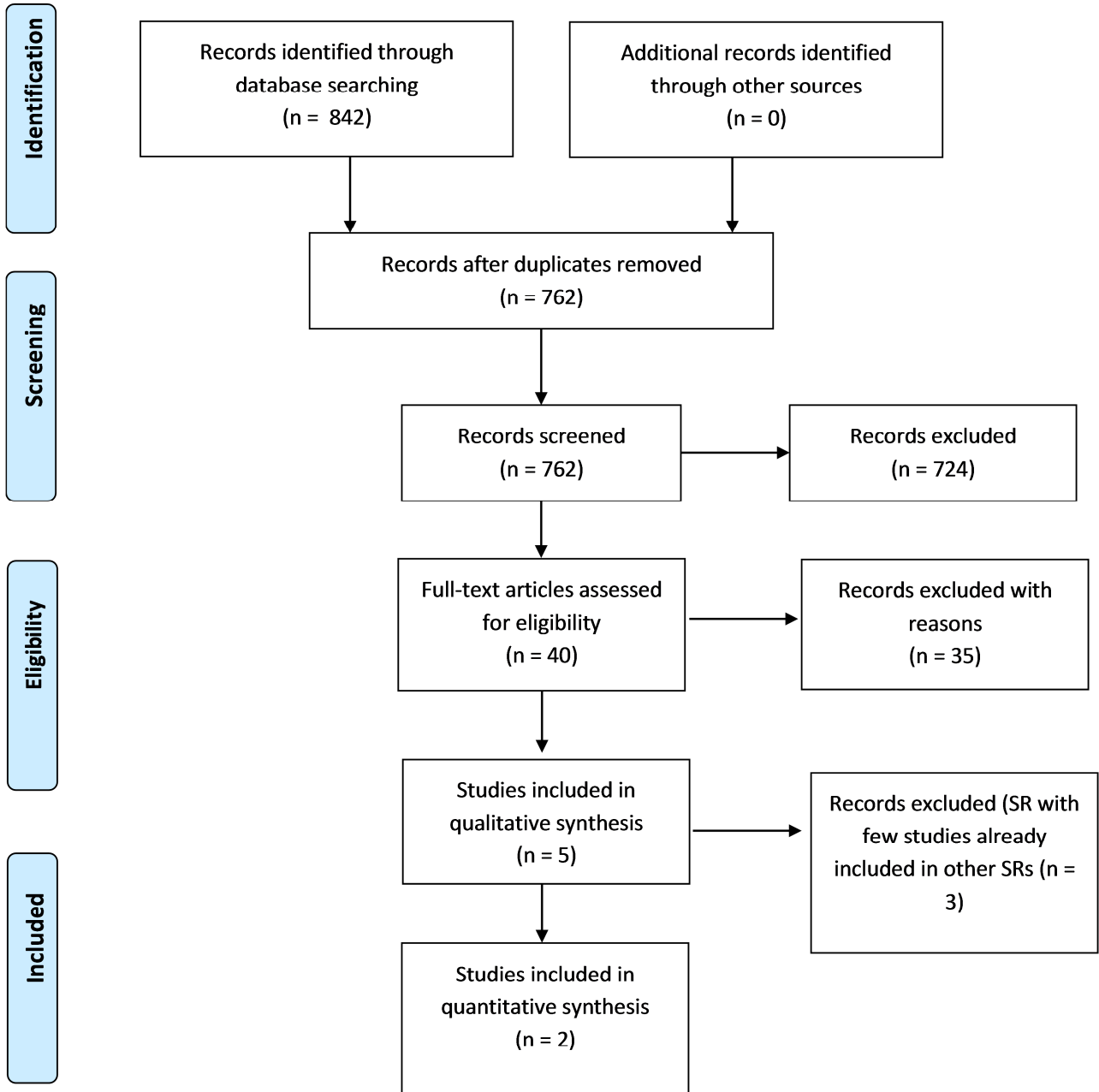
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'chemoembolization'/exp/mj
#3 'trans-arterial' OR 'trans arterial' OR ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation))
#4 tace:ti,ab
#5 #2 OR #3 OR #4
#6 'conformal radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy dosage'/exp/mj
#7 'conformal radiotherap*' OR 'three-dimensional conformal radiotherapy' OR 'three dimensional conformal radiotherap*' OR '3-d conformal radiotherap*' OR '3d conformal' OR '3dcrt' OR radiotherap* OR 'external beam radiotherapy' OR 'external beam radiation therapy' OR 'intensity modulated (imrt)' OR 'intensity-modulated (imrt)' OR 'intensity modulated radiation therapy' OR 'volumetric modulated arc therapy':ti,ab
#8 #6 OR #7
#8 #1 AND #5 AND #8AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([article]/lim OR [review]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 7) in the Cochrane Library (searched a 9 luglio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees
#6 ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation):ti,ab,kw
#7 #5 OR #6
#8 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Conformal] explode all trees
#9 MeSH descriptor: [Radiotherapy Dosage] explode all trees
#10 ("Conformal Radiotherap*" OR "Three-Dimensional Conformal Radiotherapy"):ti,ab,kw
#11 ("Three Dimensional Conformal Radiotherap*"):ti,ab,kw
#12 ("3D Conformal Radiotherap*" OR "3D conformal" OR "3DCRT" OR radiotherap*):ti,ab,kw
#13 ("External beam radiotherapy" OR "External beam radiation therapy" OR "intensity-modulated (IMRT)" OR "intensity modulated (IMRT)" OR "intensity-modulated (IMRT)" OR "intensity modulated radiation therapy" OR "volumetric modulated arc therapy"):ti,ab,kw
#14 {OR #8-#13}
#15 #4 AND #7 AND #14



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con HCC non candidabile a trattamento chirurgico e/o ablativo è indicato il trattamento combinato TACE + radioterapia per migliorarne la sopravvivenza rispetto alla sola TACE?



Elenco studi esclusi

1.	Abdel-Rahaman O, Elsayed Z. (2017). External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 3. Art. No.: CD011314.
2.	Alrashidi I, Chu HH, Kim JH, et al. (2021). Combined Chemoembolization and Radiotherapy Versus Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma Invading the Hepatic Vein or Inferior Vena Cava. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 44(7):1060-1069.
3.	Bai, H., Gao, P., Gao, H., Sun, G., Dong, C., Han, J., & Jiang, G. (2016). Improvement of survival rate for patients with hepatocellular carcinoma using transarterial chemoembolization in combination with three-dimensional conformal radiation therapy: A meta-analysis. <i>Medical Science Monitor</i> , 22, 1773–1781.
4.	Brunner T, Bettinger D, Schultheiss M, et al. (2021). Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). <i>Front Oncol.</i> 11:653141.
5.	Buckstein, M., Kim, E., Fischman, A., Blacksburg, S., Facciuto, M., Schwartz, M., & Rosenzweig, K. (2018). Stereotactic body radiation therapy following transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 9(4), 734–740.
6.	Bush D, smith J, Slater J, et al. (2016). Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 95(1):477-482.
7.	Chen, J., Chuang V, Chen S, et al. (2000). Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> 47(2):435-444.
8.	Chen, S., Yu, W., Zhang, K., Liu, W., & Chen, C. (2021). Comparison of the efficacy and safety of conventional transarterial chemoembolization with and without drug-eluting beads embolization for the treatment of unresectable large hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology Research</i> , 51(4), 482–489.
9.	Cheng, J. C. H., Chuang, V. P., Cheng, S. H., et al. (2001). Unresectable hepatocellular carcinoma treated with radiotherapy and/or chemoembolization. <i>International Journal of Cancer</i> , 96(4), 243–252.
10.	Chen, W. J., Yuan, S. F., Zhu, L. J., et al. (2014). Three-dimensional conformal radiotherapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Journal of B.U.ON.</i> , 19(3), 692–697.
11.	Chiang, C. L., Chan, M. K. H., Yeung, C. S. Y., et al. (2019). Combined stereotactic body radiotherapy and trans-arterial chemoembolization as initial treatment in BCLC stage B–C hepatocellular carcinoma. <i>Strahlentherapie Und Onkologie</i> , 195(3), 254–264.
12.	Cho, J. Y., Paik, Y. H., Park, H. C., et al. (2014). The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Liver International</i> , 34(5), 795–801.
13.	Cupino, A. C., Hair, C. D., Angle, J. F., et al. (2012). Does external beam radiation therapy improve survival following transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma? <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> , 5(1), 13–17.
14.	Gerum, S., Heinz, C., Belka, C., et al. (2020). Stereotactic body radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma in a multimodal treatment setting. <i>Strahlentherapie Und Onkologie</i> , 196(4), 334–348.
15.	Guo WJ , Yu EX. (2003). The long-term efficacy of combined chemoembolization and local irradiation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. <i>Hepato-gastroenterology</i> 50(50):500-503.
16.	Guo, W. J., Yu, E. X., Liu, L. M., et al. (2003). Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 9(8), 1697–1701.
17.	Hardy-Abeloos C, Lazarev S, Ru M, et al. (2019). Safety and Efficacy of Liver Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma After Segmental Transarterial Radioembolization. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 105(5):968-976.
18.	Jacob, R., Turley, F., Redden, D. T., et al. (2015). Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. <i>Hpb</i> , 17(2), 140–149.

19.	Jiang, C., Jing, S., Zhou, H., Li, A., Qiu, X., Zhu, X., & Shen, Z. (2021). Efficacy and Prognostic Factors of Trans-Arterial Chemoembolization Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy for BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma. <i>Frontiers in Oncology</i> , 11(July), 1–8.
20.	Jiang, C., Jing, S., Zhou, H., Li, A., Qiu, X., Zhu, X., & Shen, Z. (2021). Efficacy and Prognostic Factors of Trans-Arterial Chemoembolization Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy for BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma. <i>Frontiers in Oncology</i> , 11(July), 1–8.
21.	Jun, B. G., Kim, S. G., Kim, Y. D., et al. (2018). Combined therapy of transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy versus transarterial chemoembolization for ≤ 5 cm hepatocellular carcinoma: Propensity score matching analysis. <i>PLoS ONE</i> , 13(10), 1–12.
22.	Koo J, Kim J, Lim YS, et al. (2010). Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> .78(1):180-7.
23.	Li B , Yu J , Wang L , Li C, et al. (2003). Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage III. <i>American journal of clinical oncology Online</i> 2(4):e92-99.
24.	Li, X. L., Guo, W. X., Hong, X. D., et al. (2016). Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A propensity score analysis. <i>Hepatology Research</i> , 46(11), 1088–1098.
25.	Liao M, Huang J, Zhang T, et al. (2013). Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. <i>PLoS One</i> .8(7):e68453.
26.	Lin H, Wu H, Cong N, et al. (2020). Transarterial Chemoembolization Followed by Radiotherapy Versus Sandwich Treatment for Unresectable or Ablative Hepatocellular Carcinoma. <i>Technol Cancer Res Treat</i> .19:1533033820983799.
27.	Lu, D. H., Fei, Z. Le, Zhou, J. P., Hu, Z. T., & Hao, W. S. (2015). A comparison between three-dimensional conformal radiotherapy combined with interventional treatment and interventional treatment alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. <i>Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology</i> , 59(1), 109–114.
28.	Lu, L., Zeng, J., & Wen, Z. (2016). Combination of three-dimensional conformal radiotherapy and transcatheter arterial chemoembolisation versus transcatheter arterial chemoembolisation for primary hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2016(6).
29.	Meng M, Cui Y, She B, et al. (2009) Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Radiother Oncol</i> .92(2):184-94.
30.	Shim, S. J., Seong, J., Han, K. H., Chon, C. Y., Suh, C. O., & Lee, J. T. (2005). Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. <i>Liver International</i> , 25(6), 1189–1196.
31.	Takeda, A., Takahashi, M., Kunieda, E., Takeda, T., Sanuki, N., Koike, Y., Atsukawa, K., Ohashi, T., Saito, H., Shigematsu, N., & Kubo, A. (2008). Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. <i>Hepatology Research</i> , 38(1), 60–69.
32.	Wang, G., Shen, W., Song, M., & Xu, H. (2000). Results of combined treatment with transcatheter hepatic arterial chemoembolization and whole-liver irradiation with the moving strip technique in unresectable hepatocellular carcinoma. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 5(6), 380–385.
33.	Wang, K., Guo, W. X., Chen, M. S., et al. (2016). Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A large-scale, multicenter, propensity matching score analysis. <i>Medicine (United States)</i> , 95(11), 1–10.
34.	Xie, L., Qian, Z., & Xu, J. (2021). Clinical intervention effect of TACE combined with 3DCRT in patients with primary liver cancer. <i>American Journal of Translational Research</i> , 13(7), 7960–7967.
35.	Zhang, X. F., Lai, L., Zhou, H., et al. (2022). Stereotactic body radiotherapy plus transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumour thrombus: A meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> , 17(5 May), 1–17.
36.	Zhao J , Zeng L , Wu Q, et al. (2019). Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone as the First-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis and systematic review.
37.	Zhao, Q., Zhu, K., Yue, J., et al. (2017). Comparison of intra-arterial chemoembolization with

	and without radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A meta-analysis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> , 13, 21–31.
38.	Zou, L. Q., Zhang, B. L., Chang, Q., et al. (2014). 3D conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 20(45), 17227–17234.

APPENDICE K
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q12

QUESITO 12

Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh A, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e senza ascite, senza invasione portale o estensione extraepatica, è indicata la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE)?

POPOLAZIONE:	Pazienti con cirrosi compensata e HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile senza invasione portale o metastasi
INTERVENTO:	TARE
CONFRONTO:	TACE o DEB-TACE
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; trapianti; risposta al trattamento; risposta parziale; malattia stabile; malattia in progressione; Eventi avversi grado III-IV; eventi avversi seri; eventi avversi legati al trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Golfieri ASSENTI: Cabibbo, Colli, Guido, Rimassa, Romanini, Sacco, Farinati, Mega.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>I pazienti con cirrosi ben compensata (massimo Child-Pugh A6) e con HCC singolo (≤ 7 cm) o multifocale non resecabile senza invasione portale ed estensione extraepatica possono essere sottoposti a trattamenti locoregionali "ponte" con lo scopo di controllare o ridurre l'estensione di malattia e rientrare così nei criteri di trapiantabilità [1]. I trattamenti per pazienti con queste caratteristiche comprendono la chemioembolizzazione intra-arteriosa (TACE) e la radioembolizzazione (TARE). Il razionale del primo trattamento sta nel determinare un danno ischemico alle cellule tumorali mediante l'occlusione dei vasi arteriosi afferenti alla neoplasia con l'aggiunta del danno da infusione del chemioterapico. Questo può essere ottenuto attraverso due tecniche: la TACE convenzionale (infusione preliminare di un chemioterapico emulsionato con olio di papavero (Lipiodol®) e la DEB-TACE (infusione di microsferi embolizzanti permanenti - DC beads - precaricate con il chemioterapico). Il razionale della TARE sta nel determinare una necrosi tumorale non attraverso l'ischemia ma attraverso un'esposizione locale alle radiazioni [2]. Infatti, il trattamento di radioembolizzazione, mediante microsferi di resina o vetro marcate con il radioisotopo β-emittente Yttrio-80, è una forma di brachiterapia in cui la sorgente radioattiva contenuta nelle microsferi è introdotta nelle arterie afferenti alla neoplasia. Le microsferi radiomarcate hanno un minimo effetto embolizzante a causa delle loro piccole dimensioni (circa 35 micron), che gli permette di entrare nei capillari tumorali più piccoli, limitando l'esposizione alle radiazioni del parenchima circostante.</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1037 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 24 studi come potenzialmente eleggibili, 20 sono stati esclusi. Sono stati quindi considerati quattro RCT.</p> <p>Questi ultimi sono tutti studi in aperto in cui sono stati randomizzati 169 pazienti in totale; età media di 66,6 anni, 82% di sesso maschile; Child-Pugh classe A per l'85,2% dei pazienti, BCLC stadio A per il 78% mentre BCLC stadio B per il 20% dei pazienti;</p> <ul style="list-style-type: none"> • TARE vs debTACE: Dhondt 2022 (TRACE) (3), Pitton 2015 (4) • TARE vs cTACE : Kolligs 2015, Salem 2016 (5-6) • Follow up mediano: 1-3 anni <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="322 730 1780 1393"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con TACE</th> <th>Rischio con TARE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Mortalità follow up: intervallo 1 anni a 3 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.91 (0.56 a 1.49)</td> <td rowspan="2">124 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>69 per 100</td> <td>63 per 100 (39 a 100)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">trapianti follow up: intervallo 1 anni a 3 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.58 (0.90 a 2.78)</td> <td rowspan="2">169 (4 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>17 per 100</td> <td>27 per 100 (15 a 47)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">risposta al trattamento</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.95 (0.87 a 1.04)</td> <td rowspan="2">100 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>92 per 100</td> <td>87 per 100 (80 a 96)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con TACE	Rischio con TARE	Mortalità follow up: intervallo 1 anni a 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.56 a 1.49)	124 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}		69 per 100	63 per 100 (39 a 100)	trapianti follow up: intervallo 1 anni a 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.58 (0.90 a 2.78)	169 (4 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}		17 per 100	27 per 100 (15 a 47)	risposta al trattamento	Popolazione in studio		RR 0.95 (0.87 a 1.04)	100 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}		92 per 100	87 per 100 (80 a 96)	<p>L'ultimo aggiornamento delle linee guida BCLC sul trattamento dell'epatocarcinoma pubblicato nel 2022 [1], raccomanda l'utilizzo del trattamento TARE anche negli stadi very early (BCLC-0) ed early (BCLC-A) laddove i trattamenti chirurgici e locoregionali siano controindicati. L'introduzione di questa raccomandazione si basa sui risultati dello studio multicentrico retrospettivo LEGACY [2]. Questo studio include 162 pazienti con nodulo singolo ≤ 8 cm, cirrosi ben compensata (Child-Pugh A) e performance status= 0-1, sottoposti a trattamento TARE come terapia neoadiuvante al trapianto o alla chirurgia (45; 27,8%) o come trattamento primitivo (117; 72.2%). I risultati hanno dimostrato una objective response rate (ORR) dell'88.3% (CI: 82.4-92.4), con un 62.2% (CI: 54.1-69.8) di pazienti che ha mostrato una duration of response (DoR) ≥ 6 mesi. Inoltre, è stato riportato un tasso di sopravvivenza a 3 anni dell'86.6% per tutti i</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																												
	Rischio con TACE	Rischio con TARE																																				
Mortalità follow up: intervallo 1 anni a 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.56 a 1.49)	124 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}																																	
	69 per 100	63 per 100 (39 a 100)																																				
trapianti follow up: intervallo 1 anni a 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.58 (0.90 a 2.78)	169 (4 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}																																	
	17 per 100	27 per 100 (15 a 47)																																				
risposta al trattamento	Popolazione in studio		RR 0.95 (0.87 a 1.04)	100 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}																																	
	92 per 100	87 per 100 (80 a 96)																																				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	risposta parziale	Popolazione in studio		RR 0.58 (0.06 a 5.66)	28 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}	pazienti e del 92.8% per cui pazienti trattati con TARE a scopo neoadiuvante. [1] Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. <i>J Hepatol.</i> 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082. [2] Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, Fowers K, Lewandowski R, Padia SA. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. <i>Hepatology.</i> 2021 Nov;74(5):2342-2352. doi: 10.1002/hep.31819. Epub 2021 Jun 11. PMID: 33739462; PMCID: PMC8596669	
		13 per 100	8 per 100 (1 a 75)					
	malattia stabile	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.38 a 1.58)	28 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}		
		60 per 100	46 per 100 (23 a 95)					
	malattia in progressione	Popolazione in studio		RR 0.35 (0.08 a 1.49)	73 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}		
		36 per 100	13 per 100 (3 a 54)					
	<p>a. abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: dati di mortalità raccolti a follow up diversi negli studi</p> <p>b. abbassata di un livello per mancanza di generalizzabilità: una piccola percentuale di pazienti ha HCC > 7 cm e classe Child Pugh B 7-8-9</p> <p>c. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 pazienti</p> <p>d. abbassato di un livello per rischio di detection bias: studi in aperto</p>							
	Effetti indesiderabili							
	Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1037 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 24 studi come potenzialmente eleggibili, 20 sono stati esclusi. Sono stati quindi considerati quattro RCT.

Questi ultimi sono tutti studi in aperto in cui sono stati randomizzati 169 pazienti in totale; età media di 66,6 anni, 82% di sesso maschile; Child-Pugh classe A per l'85,2% dei pazienti, BCLC stadio A per il 78% mentre BCLC stadio B per il 20% dei pazienti;

•TARE vs debTACE: Dhondt 2022 (TRACE) (3), Pitton 2015 (4)

•TARE vs cTACE : Kolligs 2015, Salem 2016 (5-6)

•Follow up mediano: 1-3 anni

Di seguito i risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con TACE	Rischio con TARE				
Eventi avversi grado III-IV	Popolazione in studio		RR 0.76 (0.55 a 1.04)	142 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	47 per 100	36 per 100 (26 a 49)				
eventi avversi seri	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.48 a 2.12)	97 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}	
	47 per 100	48 per 100 (23 a 100)				
eventi avversi legati al trattamento	Popolazione in studio		RR 0.69 (0.20 a 2.35)	28 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	33 per 100	23 per 100 (7 a 78)				

- a. abbassato di un livello per rischio di detection bias: studi in aperto
- b. abbassata di un livello per mancanza di generalizzabilità: una piccola percentuale di pazienti ha HCC > 7 cm e classe Child Pugh B 7-8-9
- c. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 pazienti

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA se si considera la certezza più bassa fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per tutti gli esiti, per alcuni esiti è stata abbassata per rischio di detection bias. La mortalità è stata abbassata per mancanza di generalizzabilità (dati di mortalità raccolti a FU diversi negli studi).</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 										
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 71 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso</p> <p>Per i costi inerenti alla realtà italiana si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021, alle determinate AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso delle terapie sistemiche e ai Raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG)- IcD0-CM 92.28- di alcune strutture ospedaliere italiane (IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IFO Roma)</p> <p>Tare</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">REVERSAL</th> <th style="text-align: left;">Importo del rimborso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita per patologia oncologica</td> <td>200 €</td> </tr> <tr> <td>RX torace (due proiezioni)</td> <td>40 €</td> </tr> <tr> <td>TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue,</td> <td>140 €</td> </tr> </tbody> </table>	REVERSAL	Importo del rimborso	Visita per patologia oncologica	200 €	RX torace (due proiezioni)	40 €	TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue,	140 €	<p>Il panel ritiene che le informazioni sulla TARE reperiti su Nomenclatore tariffario 2021 non siano in linea con quanto riportato nei DRG. Di conseguenza, ai fini di poter esprimere un giudizio, il panel ritiene di dover fare riferimento ai Raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG)- IcD0-CM 92.28- di alcune strutture ospedaliere italiane (IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, Azienda ospedaliero-universitaria)</p>
REVERSAL	Importo del rimborso									
Visita per patologia oncologica	200 €									
RX torace (due proiezioni)	40 €									
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue,	140 €									

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

reni, surreni e vasi)	
Terapia radiometabolica con Y-90 (trattamento completo)	3.000 €
Tomografia a emissione di positroni (PET)	850 €
TOTALE	4.230

cTACE

REVERSAL	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica	200 €
RX torace (due proiezioni)	40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie	3.000 €
lipiodol	247€
epirubicina	56€
spongel	3,53€
TOTALE	3.686,53 €

DebTACE

REVERSAL	Importo del rimborso
----------	----------------------

Pisana, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IFO Roma)

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Visita per patologia oncologica	200 €
RX torace (due proiezioni)	40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)	140 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie	3.000 €
HEPASPHERE - MICROSFERE ESPANDIBILI 50-100 MICRON 25MG	686,40 €
PARTICELLE EMBOSPHERE 900-1200 MICRON-SIRINGA 2ML; 500-700 MICRON-SIRINGA 2ML; 700-900 MICRON-SIRINGA 2ML	428,06 €
Miscrosfrere TANDEM	821€
Media costo microsferre	645€
doxorubicina	49,74€
TOTALE	4.074,74

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Nessuno studio è stato incluso	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

		AGGIUNTIVE																																																																																																																																										
<p>o È in favore del confronto</p> <p>o Probabilmente è in favore del confronto</p> <p>o Non è in favore né del confronto né dell'intervento</p> <p>o Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>o È in favore dell'intervento</p> <p>● Varia</p> <p>o Nessuno studio incluso</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 luglio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 71 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio di costo-efficacia è stato trovato in letteratura.</p> <p>E' stata invece individuata una revisione sistematica (Alonso 2022) di valutazioni economiche da altre ricerche bibliografiche relative ad altri quesiti della Linea Guida. Da questa revisione sistematica sono stati estrapolati due studi di costo efficacia che hanno confrontato la TARE con TACE o debTACE (Rostambeigi 2014, Manas 2021) (7-8).</p> <p>Rostambeigi 2014 aveva lo scopo di stimare il rapporto costo-efficacia tra TARE e TACE.</p> <p>È stato determinato il costo della radioembolizzazione rispetto alla chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale sulla base dei rimborsi del Medicare database.</p> <p>Tre sottogruppi di pazienti sono stati definiti sulla base dei criteri di Barcelona (BCLC A,B,C). I risultati di efficacia e sicurezza dopo ogni procedura sono stati ricavati dalla letteratura. E' stata eseguita una simulazione con metodo Monte Carlo progettata per 60 mesi su 250 pazienti in ogni sottogruppo. La sopravvivenza media è stata calcolata dalla letteratura e dal modello Monte Carlo.</p> <p>Il modello non definiva la prospettiva delle analisi, l'orizzonte temporale, il tasso di sconto né la WTP.</p> <p>Di seguito i principali risultati di Rostambeigi 2014</p> <table border="1" data-bbox="331 651 1512 1133"> <thead> <tr> <th colspan="9">a. Repeat Procedure at Every 10 Months—Simulation Continues up to 5 Years</th> </tr> <tr> <th>BCLC</th> <th>Modality</th> <th>Maximum treatments</th> <th>Cost*</th> <th>Mean (95% CI) Survival</th> <th>Incremental Survival</th> <th>Mean (95% CI) Cost/mo</th> <th>Incremental Cost</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>39.5 (36.8–42.1)</td> <td>—</td> <td>\$2,094 (\$2,061–\$2,130)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>29.7 (27.2–32.3)</td> <td>–9.80</td> <td>\$1,770 (\$1,661–\$1,894)</td> <td>–324</td> <td>\$33</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>22.9 (20.6–25.2)</td> <td>—</td> <td>\$2,326 (\$2,265–\$2,399)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>16 (14.2–17.8)</td> <td>–6.90</td> <td>\$2,789 (\$2,557–\$3,056)</td> <td>463</td> <td>–\$67</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>13.3 (11.9–15)</td> <td>—</td> <td>\$2,679 (\$2,569–\$2,809)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>17.1 (15.3–19.1)</td> <td>3.80</td> <td>\$2,652 (\$2,435–\$2,897)</td> <td>–27</td> <td>–\$7</td> </tr> <tr> <td colspan="9">b. Repeat Procedures at Every 6 Months—Simulation Continues up to 3 years</td> </tr> <tr> <th>BCLC</th> <th>Modality</th> <th>Maximum Treatments</th> <th>Cost</th> <th>Mean (95% CI) Survival</th> <th>Incremental Survival</th> <th>Mean (95% CI) Cost/mo</th> <th>Incremental Cost</th> <th>ICER</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>27.8 (26.4–29.3)</td> <td>—</td> <td>\$3,386 (\$3,342–\$3,432)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>23.1 (21.6–24.7)</td> <td>–4.70</td> <td>\$2,442 (\$2,323–\$2,572)</td> <td>–\$944</td> <td>\$201</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>19.3 (17.7–20.8)</td> <td>—</td> <td>\$3,589 (\$3,521–\$3,661)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>14.7 (13.3–16.1)</td> <td>–4.60</td> <td>\$3,385 (\$3,149–\$3,649)</td> <td>–\$204</td> <td>\$44</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C</td> <td>Transarterial chemoembolization</td> <td>6</td> <td>\$17,000</td> <td>12.6 (11.3–13.9)</td> <td>—</td> <td>\$3,887 (\$3,780–\$4,003)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Radioembolization</td> <td>2</td> <td>\$31,000</td> <td>15.5 (14.1–16.9)</td> <td>2.90</td> <td>\$3,256 (\$3,033–\$3,503)</td> <td>–\$631</td> <td>–\$218</td> </tr> </tbody> </table> <p>BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, CI = confidence interval, ICER = incremental cost-effectiveness ratio. *The costs of radioembolization vary between \$31,000 and \$48,000, depending on unilobar or bilobar treatment procedures.</p> <p>In conclusione, TARE vs TACE risulta non essere costo-efficace in pazienti con HCC in BCLC-A o BCLC-B</p> <p>Manas 2021 aveva lo scopo di stimare il rapporto costo-efficacia di TheraSphere rispetto ad altri trattamenti embolici in una popolazione con HCC in stadio iniziale e intermedio non resecabili alla presentazione ed eleggibili per TAE, cTACE o debTACE.</p> <p>E' stato costruito un modello Markov secondo prospettiva del NHS, un orizzonte temporale di 20 anni e cicli di trattamento di quattro settimane e un tasso di sconto del 3,5%.</p>	a. Repeat Procedure at Every 10 Months—Simulation Continues up to 5 Years									BCLC	Modality	Maximum treatments	Cost*	Mean (95% CI) Survival	Incremental Survival	Mean (95% CI) Cost/mo	Incremental Cost	ICER	A	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	39.5 (36.8–42.1)	—	\$2,094 (\$2,061–\$2,130)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	29.7 (27.2–32.3)	–9.80	\$1,770 (\$1,661–\$1,894)	–324	\$33	B	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	22.9 (20.6–25.2)	—	\$2,326 (\$2,265–\$2,399)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	16 (14.2–17.8)	–6.90	\$2,789 (\$2,557–\$3,056)	463	–\$67	C	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	13.3 (11.9–15)	—	\$2,679 (\$2,569–\$2,809)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	17.1 (15.3–19.1)	3.80	\$2,652 (\$2,435–\$2,897)	–27	–\$7	b. Repeat Procedures at Every 6 Months—Simulation Continues up to 3 years									BCLC	Modality	Maximum Treatments	Cost	Mean (95% CI) Survival	Incremental Survival	Mean (95% CI) Cost/mo	Incremental Cost	ICER	A	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	27.8 (26.4–29.3)	—	\$3,386 (\$3,342–\$3,432)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	23.1 (21.6–24.7)	–4.70	\$2,442 (\$2,323–\$2,572)	–\$944	\$201	B	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	19.3 (17.7–20.8)	—	\$3,589 (\$3,521–\$3,661)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	14.7 (13.3–16.1)	–4.60	\$3,385 (\$3,149–\$3,649)	–\$204	\$44	C	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	12.6 (11.3–13.9)	—	\$3,887 (\$3,780–\$4,003)	—	—	Radioembolization	2	\$31,000	15.5 (14.1–16.9)	2.90	\$3,256 (\$3,033–\$3,503)	–\$631	–\$218	<p>Tuttavia, il Panel ha ritenuto che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto lo studio è stato condotto negli USA, il costo è espresso in dollari ed è molto più elevato della tariffa italiana.</p>
a. Repeat Procedure at Every 10 Months—Simulation Continues up to 5 Years																																																																																																																																												
BCLC	Modality	Maximum treatments	Cost*	Mean (95% CI) Survival	Incremental Survival	Mean (95% CI) Cost/mo	Incremental Cost	ICER																																																																																																																																				
A	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	39.5 (36.8–42.1)	—	\$2,094 (\$2,061–\$2,130)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	29.7 (27.2–32.3)	–9.80	\$1,770 (\$1,661–\$1,894)	–324	\$33																																																																																																																																				
B	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	22.9 (20.6–25.2)	—	\$2,326 (\$2,265–\$2,399)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	16 (14.2–17.8)	–6.90	\$2,789 (\$2,557–\$3,056)	463	–\$67																																																																																																																																				
C	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	13.3 (11.9–15)	—	\$2,679 (\$2,569–\$2,809)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	17.1 (15.3–19.1)	3.80	\$2,652 (\$2,435–\$2,897)	–27	–\$7																																																																																																																																				
b. Repeat Procedures at Every 6 Months—Simulation Continues up to 3 years																																																																																																																																												
BCLC	Modality	Maximum Treatments	Cost	Mean (95% CI) Survival	Incremental Survival	Mean (95% CI) Cost/mo	Incremental Cost	ICER																																																																																																																																				
A	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	27.8 (26.4–29.3)	—	\$3,386 (\$3,342–\$3,432)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	23.1 (21.6–24.7)	–4.70	\$2,442 (\$2,323–\$2,572)	–\$944	\$201																																																																																																																																				
B	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	19.3 (17.7–20.8)	—	\$3,589 (\$3,521–\$3,661)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	14.7 (13.3–16.1)	–4.60	\$3,385 (\$3,149–\$3,649)	–\$204	\$44																																																																																																																																				
C	Transarterial chemoembolization	6	\$17,000	12.6 (11.3–13.9)	—	\$3,887 (\$3,780–\$4,003)	—	—																																																																																																																																				
	Radioembolization	2	\$31,000	15.5 (14.1–16.9)	2.90	\$3,256 (\$3,033–\$3,503)	–\$631	–\$218																																																																																																																																				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

I dati di efficacia e utility sono stati ricavati dalla letteratura e dall'opinione di esperti, l'uso delle risorse e i costi dal NHS e includeva solo costi diretti.

Un ICER inferiore a £ 20.000/QALY guadagnati (WTP) rappresenta un uso efficiente delle risorse sanitarie.

Di seguito i principali risultati di Manas 2021

Probabilistic results.

Raw model outputs (Probabilistic)				
Treatment	Costs (95% CrI)	QALYs (95% CrI)	Undiscounted LYG (95% CrI)	Discounted LYG (95% CrI)
TheraSphere	£48,572 (£44,263 to £52,925)	2.23 (1.96–2.50)	3.72 (3.22–4.23)	3.04 (2.67–3.41)
TACE	£37,139 (£33,178 to £41,503)	1.57 (1.34–1.83)	2.53 (2.11–2.99)	2.15 (1.83–2.50)
DEB-TACE	£33,312 (£29,878 to £37,274)	1.57 (1.34–1.82)	2.15 (1.84–2.50)	2.15 (1.83–2.49)
TAE	£37,109 (£33,355 to £41,800)	1.57 (1.34–1.83)	2.53 (2.12–3.03)	2.15 (1.83–2.52)
Incremental values (TheraSphere vs. comparator)				
TACE	£11,433	0.66	1.18	0.89
DEB-TACE	£15,260	0.66	1.18	0.89
TAE	£11,464	0.66	1.18	0.89
ICER per QALY gained (TheraSphere vs. comparator) (95% CrI)			ICER per discounted LYG gained (TheraSphere vs. comparator) (95% CrI)	
TACE	£17,417 (£13,394 to £25,312)		£12,871 (£9,919 to £18,706)	
DEB-TACE	£23,205 (£18,690 to £34,949)		£17,143 (£13,785 to £25,972)	
TAE	£17,418 (£13,255 to £24,525)		£12,879 (£9,843 to £18,183)	

In conclusione, Il trattamento con TheraSphere è un'opzione potenzialmente costo-efficace per i pazienti con HCC da stadio iniziale a intermedio.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ritiene che l'equità sia ridotta in quanto sul territorio nazionale ci sono pochi centri con la strumentazione e l'expertise del personale tale da garantire una buona efficacia del trattamento con TARE</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ha ritenuto che il terzo pagatore potrebbe non accettare o limitare la disponibilità del trattamento con TARE perché non ci sono ancora dati di costo-efficacia per il territorio nazionale</p>
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 288 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p>	<p>Il panel ritiene che il trattamento TARE sia di difficile implementazione sul territorio nazionale a causa della necessità di avere diverse competenze e figure professionali all'interno della stessa struttura sanitaria (radiologo diagnostico ed interventista, fisico sanitario, medico nucleare e radioterapista, epatologo e chirurgo). Inoltre, queste</p>

		<p>figure professionali devono avere specifiche competenze nell'impiego degli isotopi nucleari. Sono infine necessarie riunioni multidisciplinari a cadenza costante per discutere la migliore gestione terapeutica sul singolo paziente. Sono poi necessari posti di degenza dedicati e consoni per i pazienti che siano stati sottoposti a trattamenti con TARE che prevede l'impiego di isotopi radioattivi.</p>
--	--	---

REFERENZE

1-Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182-236.

2-Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives Hepatology 2013; 58: 2188-2197.

3-Dhondt E, Lambert B, Hermie L, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. Radiology. 2022;303(3):699-710.

4-Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38(2):352-60.

5-Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2015;35(6):1715-21.

6-Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016;151(6):1155-1163.e2.

7-Rostambeigi N, Dekarske AS, Austin EE, Golzarian J, Cressman EN. Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2014 Jul;25(7):1075-84.

8-Manas D, Bell J, Mealing S, et al. The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization. Eur J Surg Oncol. 202;47(2):401-408.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI



Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro	Raccomandazione condizionata per	Raccomandazione condizionata a favore	Raccomandazione forte a favore
---	--	----------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------

○	l'intervento ○	l'intervento o per il confronto ○	dell'intervento ○	dell'intervento ○
---	--------------------------	--------------------------------------	----------------------	----------------------

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh A, affetti da HCC singolo ≤ 7 cm o multifocale non resecabile e senza ascite, senza invasione portale o estensione extraepatica, il panel suggerisce di non effettuare la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE) per ridurre la tossicità del trattamento e migliorarne la sopravvivenza.

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 2 luglio 2022)

("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]) AND ((HCC[Title/Abstract] OR Hepatocellular[Title/Abstract] OR "Hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract])) AND ((transarterial[Title/Abstract] OR radioembolisation[Title/Abstract]) OR ("embolization, therapeutic"[MeSH Terms] OR "transarterial radioembolization tare"[Title/Abstract] OR "radioembolisation"[Title/Abstract] OR "internal radiation therapy"[Title/Abstract] OR "TARE"[Title/Abstract] AND (((("transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transcatheter arterial chemoembolisation" OR chemoembolization[Title/Abstract] OR "TACE" [Title/Abstract] OR "Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]))) OR ((((((("DC Bead"[Title/Abstract] OR "DC Beads"[Title/Abstract] OR "Drug Eluting Bead"[Title/Abstract] OR "Drug Eluting Beads"[Title/Abstract] OR "Drug-Eluting Bead"[Title/Abstract] OR "Drug-Eluting Beads"[Title/Abstract] OR Debdox[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))

Embase (Embase.com) (1974 a 2 luglio 2022)

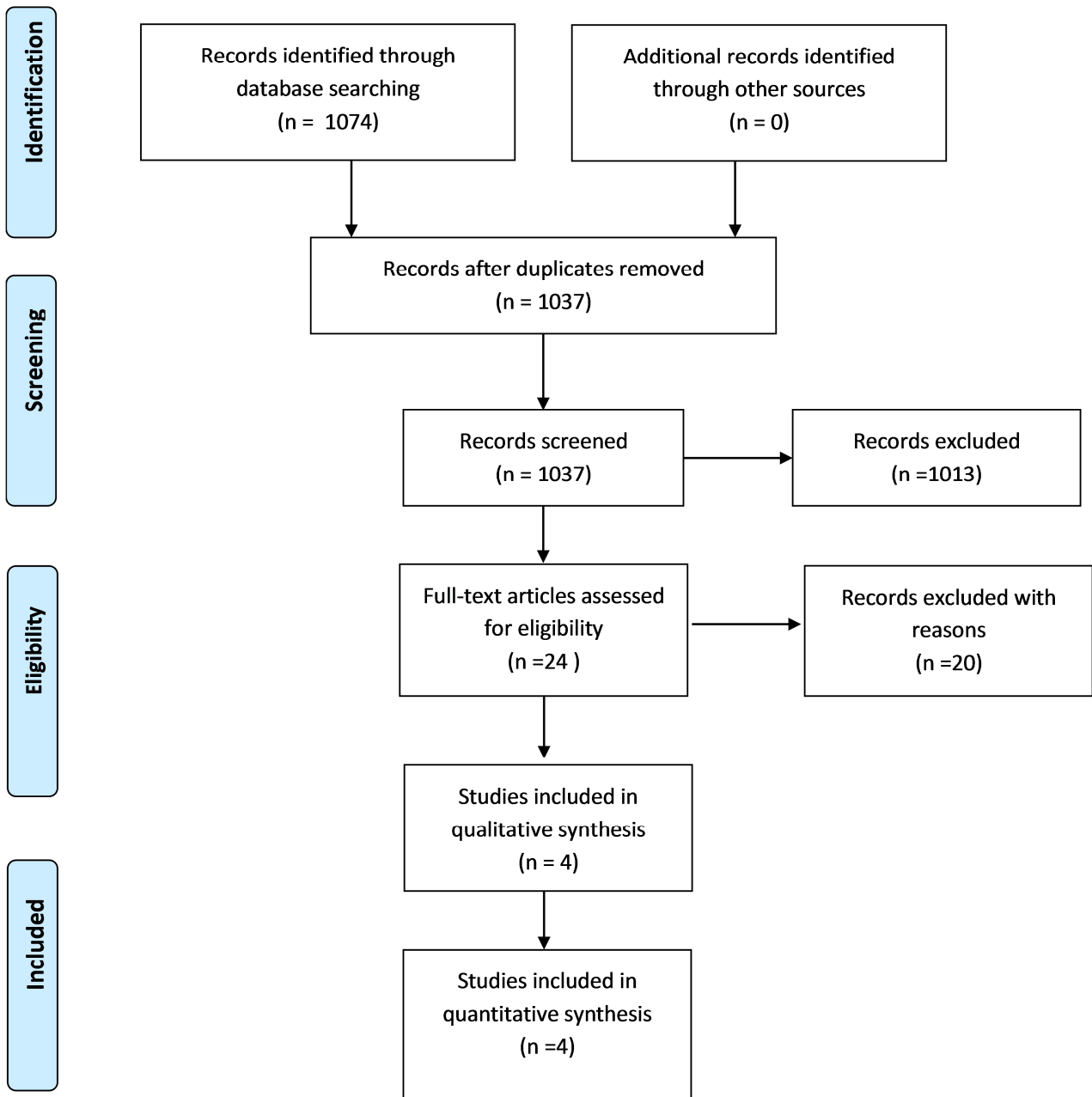
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'radioembolization'/exp/mj OR radioembolisation OR 'trans-arterial radioembolisation' OR 'trans-arterial radioembolization' OR 'transarterial radioembolisation' OR 'transarterial radioembolization' OR 'tare':ti,ab
#3 'chemoembolization'/exp/mj
#4 'trans-arterial' OR 'trans arterial' OR ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation))
#5 tace:ti,ab
#6 #3 OR #4 OR #5
#7 'dc bead' OR 'dc beads' OR 'drug eluting bead' OR 'drug eluting beads' OR 'drug-eluting bead' OR 'drug-eluting beads' OR debdo:ti,ab
#8 #6 OR #7
#9 #1 AND #2 AND #8

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 7) in the Cochrane Library (searched a 2 luglio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 (transarterial NEXT/2 radioembolization):ti,ab,kw
#6 (radioembolisation OR "internal radiation" OR "TARE"):ti,ab,kw
#7 #5 OR #6
#8 ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation):ti,ab,kw
#9 MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees
#10 ('dc bead' OR 'dc beads' OR 'drug eluting bead' OR 'drug eluting beads' OR 'drug-eluting bead' OR 'drug-eluting beads' OR debdo):ti,ab,kw
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 #7 AND #11
#13 #4 AND #12



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con cirrosi in classe Child-Pugh ≤ 7 cm e senza ascite, affetti da HCC singolo o multifocale non resecabile, senza invasione portale o estensione extraepatica, è indicata la radioembolizzazione transarteriosa (TARE) per ridurre la tossicità del trattamento e migliorarne la sopravvivenza rispetto al trattamento con chemioembolizzazione transarteriosa convenzionale (cTACE) o con microsferi (DEB-TACE).



Elenco studi esclusi

1.	Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 1. Art. No.: CD011313.
2.	Brown A, Kassab I, Massani M, et al. (2022). TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. <i>Cancer Med.</i> 9.
3.	Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, et al. (2018). Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. <i>Onco Targets Ther.</i> 11:7315-7321.
4.	Chen X, Lai L, Ye J. (2021). Downstaging Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Prior to Hepatic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Oncol.</i> 11:740762.
5.	Facciorusso, A., Serviddio, G., Muscatiello, N., Facciorusso, A., & Muscatiello, N. (2016). Transarterial radioembolization vs chemoembolization for hepatocarcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. <i>8(18)</i> , 770–778.
6.	Fouly A, Ertle J, El Dorry A, et al. (2015). In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? <i>Liver Int.</i> 35(2):627-35.
7.	Grégory, J., Créquit, P., Vilgrain, V., Ronot, M., & Boutron, I. (2020). Results of trials assessing transarterial chemoembolization for treating hepatocellular carcinoma are critically underreported National Institutes of Health. 5633–5640.
8.	Kim, D. Y., Park, B. J., Kim, H., & Han, K. (2015). Radioembolization With Yttrium-90 Resin Microspheres in Hepatocellular Carcinoma. <i>38(5)</i> , 495–501.
9.	Kloeckner R, Ruckes C, Kronfeld K, et al. (2014). Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials.</i> 15:311.
10.	Lobo, L., Yakoub, D., Picado, O., Ripat, C., & Pendola, F. (2017). Erratum to : Unresectable Hepatocellular Carcinoma : Radioembolization Versus Chemoembolization : A Systematic Review and Meta-analysis. <i>CardioVascular and Interventional Radiology</i> , 40(9), 1487.
11.	Lobo, L., Yakoub, D., Picado, O., Ripat, C., Pendola, F., Sharma, R., Eltawil, R., Kwon, D., & Venkat, S. (2016). Unresectable Hepatocellular Carcinoma : Radioembolization Versus Chemoembolization : A Systematic Review and Meta- analysis. 1580–1588.
12.	Ludwig, J. M., Zhang, D., Xing, M., & Kim, H. S. (2017). Meta-analysis : adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus 90 Y- radioembolization for hepatocellular carcinoma. 2031–2041.
13.	Moreno Luna L, Yang J, Sanchez W, et al. (2013). Efficacy and Safety of Transarterial Radioembolization Versus Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 36(3): 714–723.
14.	Pardo, F., Sangro, B., Lee, R., Manas, D., & Sa, F. C. S. (2017). The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): Retrospective Analysis of Safety Following Hepatic Resection or Transplantation in Patients Previously Treated with Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres. <i>90</i> , 2465–2473.
15.	Pollock, R. F., Brennan, V. K., Shergill, S., et al. (2021). Expert Review of Anticancer Therapy A systematic literature review and network meta- analysis of first-line treatments for unresectable hepatocellular carcinoma based on data from randomized controlled trials trials ABSTRACT.
16.	Ren, N. A., Qin, S., Ding, L., Jia, E., & Xue, J. (2017). Comparison of Transarterial Y90 Radioembolization and Conventional Transarterial Chemoembolization in Hepatocarcinoma Patients : A Meta-analysis.
17.	Salem R, Lewandowski R, Kulik L, et al. (2011). Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterology.</i> 140(2): 497–507.e2.
18.	Yang Y, Tongguo S. (2018). Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Biol Med.</i> 15(3):299-310.
19.	Zhang, Y., Li, Y., Ji, H., Zhao, X., & Lu, H. (2015). for patients with hepatocellular carcinoma : A meta-analysis. <i>9(5)</i> , 289–298.
20.	Zhu M, Yue L, Lu Y, et al. (2019). Efficacy and safety of yttrium-90 radioembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta analysis. <i>Med J Chin PLA</i> , 44(10):876-880.

APPENDICE L
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q13

QUESITO 13

Nei pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, è indicato il trattamento con radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative?

POPOLAZIONE:	Pazienti con cirrosi compensata HCC tecnicamente candidabili a trattamento chirurgico ma con controindicazioni generali alla chirurgia (comorbidità maggiori, paziente con fragilità moderata/severa) e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa.
INTERVENTO:	SBRT
CONFRONTO:	TACE, TARE o terapie sistemiche
ESITI PRINCIPALI:	sopravvivenza 1 anno; sopravvivenza 3 anni; sopravvivenza 5 anni; sopravvivenza libera da progressione 1 anno; sopravvivenza libera da progressione 3 anni; sopravvivenza libera da progressione 5 anni; no progressione-recidiva locale (sede trattata) 1 anno; no progressione-recidiva locale (sede trattata) 3 anni; no progressione-recidiva locale (sede trattata) 5 anni; no recidiva intraepatica (resto del fegato) 1 anno; no recidiva intraepatica (resto del fegato) 3 anni; no recidiva intraepatica (resto del fegato) 5 anni; tossicità aumento Child Pugh 1-2 punti;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	POPOLAZIONE
E CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun Conflitto ASSENTI: Cabibbo, Colli, Guido, Rimassa, Romanini, Sacco, Farinati, Mega.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La radioterapia stereotassica (Stereotactic body radiation therapy o SBRT) rappresenta una tecnica moderna e avanzata di radioterapia che permette di erogare, con alta precisione e in poche sedute, dosi ablativo di radiazioni risparmiando i tessuti sani circostanti. La SBRT viene utilizzata per la cura di diversi tumori primitivi e secondari, ed i suoi vantaggi, rispetto ad altre metodiche locoregionali più invasive, includono la non-invasività, la buona tolleranza e il minimo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Sia studi prospettici di fase II che studi retrospettivi hanno dimostrato buoni risultati della SBRT anche in pazienti affetti da HCC. Infatti, la SBRT ha la capacità di erogare dosi ablativo sui noduli tumorali risparmiando il parenchima epatico sano, e di conseguenza limitando il rischio di tossicità moderata e severa. La radioterapia stereotassica può essere impiegata per il trattamento di noduli multipli di HCC (generalmente da 1 a 3), con dimensioni massime fino a 5-6 cm, ed in sedi critiche, quali ad esempio la vicinanza al cuore, all'ilo epatico o alle anse intestinali.</p>	

Nonostante i dati di efficacia e di sicurezza della SBRT nella gestione dei pazienti affetti da HCC, non sono ad oggi disponibili studi randomizzati di confronto fra SBRT e altre metodiche di trattamento locoregionale per l'HCC.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 16 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 284 documenti dopo rimozione dei duplicati. Trentasette di questi sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso ma poi 36 studi sono stati esclusi. L'unico incluso è uno studio osservazionale ma aggiustato con propensity score (Su 2020) (1).</p> <p>Al fine di ottenere maggiori evidenze sul quesito è stata poi effettuata un'ulteriore ricerca per evidenza indiretta sulle banche dati PubMed/Medline, Embase fino al 10 settembre 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 251 documenti dopo rimozione dei duplicati. Venti di questi sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso ma poi 10 studi sono stati esclusi. Sono stati ritenuti pertinenti 3 studi osservazionali ma aggiustati con propensity score che valutano confronto tre SBRT vs Resezione (Sun 2020, Nakano 2018, Su 2017) (2-4) e 7 altri lavori sempre osservazionali ma con propensity score che confrontano SBRT vs RFA (Kim 2019, Kim 2020, Ueno 2021, Wahl 2016, Hara 2019, Parikh 2018, Rajyaguru 2018) (5-11).</p> <p>Evidenza diretta: E' stato individuato un solo studio che confronta SBRT vs TACE: nessuno studio che confronta SBRT vs TARE o terapia sistemica è stato individuato. Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="533 882 1527 1385"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con TACE, TARE o terapie sistemiche</th> <th>Rischio con SBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">sopravvivenza 1 anno</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.03 (0.91 a 1.16)</td> <td rowspan="2">190 (1 studio osservazionale)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Molto bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>83 per 100</td> <td>86 per 100 (76 a 96)</td> </tr> <tr> <td>sopravvivenza 3 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.07</td> <td>190</td> <td>⊕○○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con TACE, TARE o terapie sistemiche	Rischio con SBRT	sopravvivenza 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.03 (0.91 a 1.16)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a		83 per 100	86 per 100 (76 a 96)	sopravvivenza 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.07	190	⊕○○○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con TACE, TARE o terapie sistemiche	Rischio con SBRT																									
sopravvivenza 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.03 (0.91 a 1.16)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a																						
	83 per 100	86 per 100 (76 a 96)																									
sopravvivenza 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.07	190	⊕○○○																						

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	61 per 100	65 per 100 (53 a 81)	(0.86 a 1.33)	(1 studio osservazionale)	○ Molto bassa ^a	
sopravvivenza 5 anni	Popolazione in studio		RR 1.25 (0.97 a 1.61)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○ ○ Molto bassa ^a	
	51 per 100	63 per 100 (49 a 81)				
sopravvivenza libera da progressione 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.18 (0.92 a 1.50)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	54 per 100	63 per 100 (49 a 81)				
sopravvivenza libera da progressione 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.31 (0.86 a 2.00)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	27 per 100	36 per 100 (24 a 55)				
sopravvivenza libera da progressione 5 anni	Popolazione in studio		RR 2.00 (1.10 a 3.65)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	14 per 100	27 per 100 (15 a 50)				
no progressione-recidiva locale (sede trattata) 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.24 (1.06 a 1.45)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	69 per 100	86 per 100 (74 a 100)				
no progressione-	Popolazione in studio		RR 1.16	190	⊕○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

recidiva locale (sede trattata) 3 anni	54 per 100	62 per 100 (49 a 79)	(0.91 a 1.48)	(1 studio osservazionale)	○ Molto bassa ^{a,b}	
no progressione-recidiva locale (sede trattata) 5 anni	Popolazione in studio		RR 1.54 (1.12 a 2.12)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	37 per 100	57 per 100 (41 a 78)				
no recidiva intraepatica (resto del fegato) 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.35 (1.10 a 1.66)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	57 per 100	77 per 100 (63 a 94)				
no recidiva intraepatica (resto del fegato) 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.38 (0.96 a 1.96)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	34 per 100	46 per 100 (32 a 66)				
no recidiva intraepatica (resto del fegato) 5 anni	Popolazione in studio		RR 2.35 (1.44 a 3.84)	190 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	18 per 100	42 per 100 (26 a 69)				
<p>a. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto</p> <p>b. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studio in aperto</p> <p>Evidenza indiretta: di seguito i risultati trovati per il confronto SBRT vs RFA:</p>						

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con RFA	Rischio con SBRT				
sopravvivenza 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.98 (0.91 a 1.06)	1836 (4 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	84 per 100	82 per 100 (76 a 89)				
sopravvivenza 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.72 a 1.13)	1836 (4 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	66 per 100	59 per 100 (47 a 75)				
sopravvivenza 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.73 a 1.18)	1634 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
	53 per 100	49 per 100 (39 a 63)				
sopravvivenza 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.88 (0.64 a 1.20)	1515 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	36 per 100	32 per 100 (23 a 44)				
no progressione-recidiva locale 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.18 (1.12 a 1.24)	1040 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}	
	77 per 100	91 per 100 (86 a 95)				
no progressione-recidiva locale 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.15 (1.04 a 1.26)	1040 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}	
	71 per 100	82 per 100 (74 a 90)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

no progressione-recidiva locale 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.21 (1.13 a 1.30)	838 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}
	69 per 100	84 per 100 (78 a 90)			
no progression-recidiva locale 5 anni	Popolazione in studio		RR 1.16 (1.01 a 1.35)	719 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}
	68 per 100	79 per 100 (69 a 92)			

- a. abbassato di un livello per mancanza di generalizzata. Il trattamento di controllo è RFA
- b. abbassato di un livello per inconsistenza: I2: 88%
- c. abbassato di un livello per inconsistenza: I2: 84%
- d. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studio in aperto

Evidenza indiretta: Di seguito si riportano i risultati trovati per il confronto SBRT vs Resezione:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con resezione	Rischio con SBRT				
sopravvivenza 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.94 a 1.06)	274 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	96 per 100	95 per 100 (91 a 100)				
sopravvivenza 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.91 a 1.10)	208 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	89 per 100	89 per 100 (81 a 98)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

sopravvivenza 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.91 a 1.10)	274 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
	86 per 100	86 per 100 (78 a 95)				
sopravvivenza 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.72 a 1.20)	355 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	72 per 100	67 per 100 (52 a 87)				
sopravvivenza libera da progressione 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.98 a 1.23)	274 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	77 per 100	84 per 100 (75 a 94)				
sopravvivenza libera da progressione 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.06 (0.87 a 1.29)	208 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	64 per 100	68 per 100 (56 a 83)				
sopravvivenza libera da progressione 3 anni	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.83 a 1.23)	274 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	58 per 100	59 per 100 (48 a 72)				
sopravvivenza libera da progressione 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.96 (0.65 a 1.41)	355 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	41 per 100	40 per 100 (27 a 58)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	no recidiva intraepatica 1 anno	Popolazione in studio	RR 1.17 (0.91 a 1.50)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
		73 per 100	85 per 100 (66 a 100)			
	no recidiva intraepatica 3 anni	Popolazione in studio	RR 1.10 (0.76 a 1.59)	66 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
		61 per 100	67 per 100 (46 a 96)			
	no recidiva intraepatica 5 anni	Popolazione in studio	RR 1.05 (0.79 a 1.41)	147 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}	
		55 per 100	58 per 100 (44 a 78)			
<p>a. abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: il gruppo di controllo riceve resezione</p> <p>b. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto</p> <p>c. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studi in aperto</p>						
Effetti indesiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline, Embase fino al 16 luglio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 284 documenti dopo rimozione dei duplicati. Trentasette di questi sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso ma poi 36 studi sono stati esclusi. L'unico incluso è uno studio osservazionale ma aggiustato con propensity score (Su 2020) (1).

Al fine di ottenere maggiori evidenze sul quesito è stata poi effettuata un'ulteriore ricerca per evidenza indiretta sempre sulle banche dati PubMed/Medline, Embase fino al 10 settembre 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 251 documenti dopo rimozione dei duplicati. Venti di questi sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in extenso ma poi 10 studi sono stati esclusi. Sono stati ritenuti pertinenti 3 studi osservazionali ma aggiustati con propensity score che valutano confronto tre SBRT vs Resezione (Sun 2020, Nakano 2018, Su 2017) (2-4) e 7 altri lavori sempre osservazionali ma con propensity score che confrontano SBRT vs RFA (Kim 2019, Kim 2020, Ueno 2021, Wahl 2016, Hara 2019, Parikh 2018, Rajyaguru 2018) (5-11).

Evidenza diretta: È stato individuato un solo studio che confronta SBRT vs TACE: nessuno studio che confronta SBRT vs TARE o terapia sistemica è stato individuato. Di seguito i risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con TACE	Rischio con SBRT				
tossicità aumento Child Pugh 1-2 punti	Popolazione in studio		RR 0.98 (0.65 a 1.47)	326 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	23 per 100	22 per 100 (15 a 33)				

- a. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studio in aperto
- b. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

Evidenza indiretta: Di seguito si riportano i risultati trovati per il confronto SBRT vs RFA:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con RFA	Rischio con SBRT				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

grado 3-4 AE	Popolazione in studio		RR 0.52 (0.28 a 0.96)	3061 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
	4 per 100	2 per 100 (1 a 3)			
tossicità - aumento Child Pugh >=2	Popolazione in studio		RR 0.81 (0.42 a 1.56)	374 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}
	10 per 100	8 per 100 (4 a 16)			

- a. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studio in aperto
- b. abbassato di un livello per mancanza di generalizzata. Il trattamento di controllo è RFA
- c. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

Evidenza indiretta: Di seguito si riportano i risultati trovati per il confronto SBRT vs Resezione:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con resezione	Rischio con SBRT				
grado 3-4 AE	Popolazione in studio		RR 0.10 (0.00 a 3.12)	598 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	14 per 100	1 per 100 (0 a 45)				
tossicità:aumento Child Pugh 1-2	Popolazione in studio		RR 0.75 (0.23 a 2.39)	117 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	11 per 100	9 per 100 (3 a 27)				

- a. abbassato di un livello per rischio di performance e detection bias: studi in aperto
- b. abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: il gruppo di controllo

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>riceve resezione</p> <p>c. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto</p>	
--	---	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove complessivamente è molto bassa. La stima deriva da studi osservazionali. La certezza della stima è stata abbassata per rischio di bias, per imprecisione e per mancanza di generalizzabilità per alcuni esiti.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records.</p> <p>Nessuno studio è stato ritenuto pertinente</p> <p>Per tale sezione quindi si riportano i risultati della Survey condotta in Italia in cui 151 partecipanti con HCC sono stati invitati a rispondere ad un sondaggio. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale aveva un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	
<h3>Bilancio degli effetti</h3> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati ○ Risparmi elevati 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 121 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- o Varia
- o Non so

Per i costi in Italia è stato consultato il Nomenclatore tariffario 2022, MED-ITALIA BIOMEDICA S.R.L. e la Gazzetta Ufficiale.

SBRT

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (unica seduta o prima seduta) compreso utilizzo del sistema conformazionale (micromultileaf)		200 €
Radioterapia stereotassica con acceleratore lineare (per le sedute successive anche su lesioni trattate per la prima volta) compreso utilizzo del sistema conformazionale (micromultileaf) (per seduta)		40 €
TOTALE		620 € (da aggiungere le sedute successive alla prima)

CTACE

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
TACE. Perfusione localizzata del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antiblastica seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
lipiodol		247€
epirubicina		56€
spongel		3,53€
TOTALE		3.686,53 €

debTACE

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
TACE. Perfusioni localizzate del fegato (Cateterizzazione percutanea dell'arteria epatica con infusione diretta di farmaci per chemioterapia antitumorale seguita da occlusione distale della stessa arteria tramite embolizzazione selettiva) comprese arteriografie		3.000 €
HEPASPHERE - MICROSFERE ESPANDIBILI 50-100 MICRON 25MG		686,40 €
PARTICELLE EMBOSPHERE 900-1200 MICRON-SIRINGA 2ML; 500-700 MICRON-SIRINGA 2ML; 700-900 MICRON-SIRINGA 2ML		428,06 €
Microsfrere TANDEM		821€
Media costo microsferi		645€
doxorubicina		49,74€
TOTALE		4.074,74

TARE

REVERSAL	N.	Importo del rimborso
Visita per patologia oncologica		200 €
RX torace (due proiezioni)		40 €
TC addome superiore senza e con contrasto (Fegato, vie biliari, pancreas, milza, stomaco, duodeno, tenue, reni, surreni e vasi)		140 €
Terapia radiometabolica con Y-90 (trattamento completo)		3.000 €
Tomografia a emissione di positroni (PET)		850 €
TOTALE		4.230

SORAFENIB

«Nexavar» Gazzetta Ufficiale

Confezione: «112 compresse» da 200 mg - A.I.C. n. 037154010 /E (in base 10); classe di rimborsabilita': «H»;

prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.562,00;

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 5.878,77.</p> <p>SORAFENIB ZENTIVA Gazzetta Ufficiale</p> <p>Confezione: «200 mg compresse rivestite con film» 112x1 compresse in blister divisibile per dose unitaria al-pvc/pe/pvdc - A.I.C. n. 048803011 (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H».</p> <p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 2.432,86.</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 4.015,20.</p>	
--	--	--

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 1° agosto 2022. La strategia di ricerca ha identificato 121 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>È stata individuata una revisione sistematica di valutazioni economiche di confronto tra radioterapia stereotassica e altre terapie su diverse istologie.</p> <p>Da questa revisione sistematica è stato estrapolato l'unico studio di costo efficacia che ha confrontato la SBRT con Sorafenib (Leung 2016) (12).</p> <p>Lo studio però è stato escluso in quanto la popolazione inclusa non era quella di interesse per il quesito (popolazione con HCC avanzato non resecabile).</p>	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records. Nessuno studio è stato ritenuto pertinente	Il panel ha ritenuto che l'equità sia probabilmente ridotta in quanto sul territorio nazionale vi sono pochi centri che forniscono il trattamento SBRT per l'epatocarcinoma
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records. Nessuno studio è stato ritenuto pertinente	Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile da parte dei pazienti per i vantaggi che offre in termini di risposta al trattamento
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 1° agosto 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records. Nessuno studio è stato ritenuto pertinente	Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile grazie alla disponibilità delle tecnologie sul territorio che permettono l'implementazione della SBRT

REFERENZE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- 1-Su TS, Liang P, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. transarterial chemoembolization in inoperable Barcelona clinic liver cancer stage a hepatocellular carcinoma: A retrospective, propensity-matched analysis. *Front Oncol.* 2020; 10:347.
- 2-Sun J, Wang Q, Hong ZX, et al. Stereotactic body radiotherapy versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm): A propensity score analysis. *Hepato Int.* 2020;14(5):788-797. 4.
- 3-Nakano R, Ohira M, Kobayashi T, et al. Hepatectomy versus stereotactic body radiotherapy for primary early hepatocellular carcinoma: A propensity-matched analysis in a single institution. *Surgery* 2018;164(2):219-226.
- 4-Su TS, Liang P, Liang J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(3):639-646.
- 5-Kim N, Kim HJ, Won JY, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019; 131:81-87.
- 6-Kim N, Cheng J, Jung I. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepato.* 2020;73(1):121-129.
- 7-Ueno M, Takabatake H, Itasaka S, Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for single small hepatocellular carcinoma: a propensity-score matching analysis of their impact on liver function and clinical outcomes. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(5):2334-2344.
- 8-Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):452-9.
- 9-Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: A propensity score analysis. *Hepatology* 2019;69(6):2533-2545.
- 10-Parikh ND, Marshall VD, Green M. Effectiveness and cost of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for treatment of early-stage hepatocellular carcinoma: An analysis of SEER-medicare. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(5):673-681.
- 11-Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol.* 2018;36(6):600-608.
- 12-Leung HWC, Liu CF, Chan ALF. Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Radiation Oncology* 2016;11(69):1-9.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con cirrosi compensata e HCC, tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, e non tecnicamente candidabili alla terapia ablativa, il panel suggerisce la radioterapia esterna (stereotassica) rispetto a terapie alternative (TACE, TARE o terapie sistemiche).

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

Evidenza diretta

MEDLINE (PubMed) (1966 a 16 luglio 2022)

((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]))) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("HCC"[Title/Abstract])) AND (inoperable[Title/Abstract] OR unresectable[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy Dosage"[Mesh])) OR "External beam radiotherapy"[Title/Abstract] OR "External beam radiation therapy"[Title/Abstract] OR "intensity-modulated (IMRT)" [Title/Abstract] OR "intensity modulated (IMRT)" [Title/Abstract]) OR "intensity-modulated (IMRT)"[Title/Abstract] OR "intensity modulated radiation therapy"[Title/Abstract] OR "volumetric modulated arc therapy"[Title/Abstract] OR "stereotactic body radiation therapy"[Title/Abstract] OR "stereotactic ablative radiotherapy"[Title/Abstract]))) AND (((("transcatheter arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "trans-arterial chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transcatheter arterial chemoembolisation" OR chemoembolization[Title/Abstract] OR "TACE" [Title/Abstract] OR "Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]))) OR (((("Sorafenib"[Mesh]) OR (Sorafenib[Title/Abstract] OR Nexavar[Title/Abstract] OR ((("Embolization, Therapeutic"[Mesh]) OR ("transarterial radioembolization (TARE)"[Title/Abstract] OR "transarterial radioembolization"[Title/Abstract])) OR ("radiation therapy"[Title/Abstract])))) AND (((("Propensity-Score Analysis"[Title/Abstract] OR "Propensity Score Analysis"[Title/Abstract] OR "Propensity-Score"[Title/Abstract] OR "Propensity Score"[Title/Abstract]))))

Embase (Embase.com) (1974 a 16 luglio 2022)

#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'external beam radiotherapy'/exp/mj
#3 'external beam radiation therapy' OR 'external beam radiotherapy' OR 'intensity modulated radiation therapy' OR 'volumetric modulated arc therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy':ti,ab
#4 #2 OR #3
#5 'trans-arterial' OR 'trans arterial' OR ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation)#5 'conformal radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy dosage'/exp/mj
#6 'transarterial radioembolization (tare)' OR 'transarterial radioembolization' OR 'radiation therapy':ti,ab
#7 'sorafenib'/exp/mj OR sorafenib OR nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate':ti,ab
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 propensity-score analysis' OR 'propensity score analysis' OR 'propensity-score' OR 'propensity score':ti,ab
#10 #1 AND #4 AND #8 AND #9

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 7) in the Cochrane Library (searched a luglio 2022)

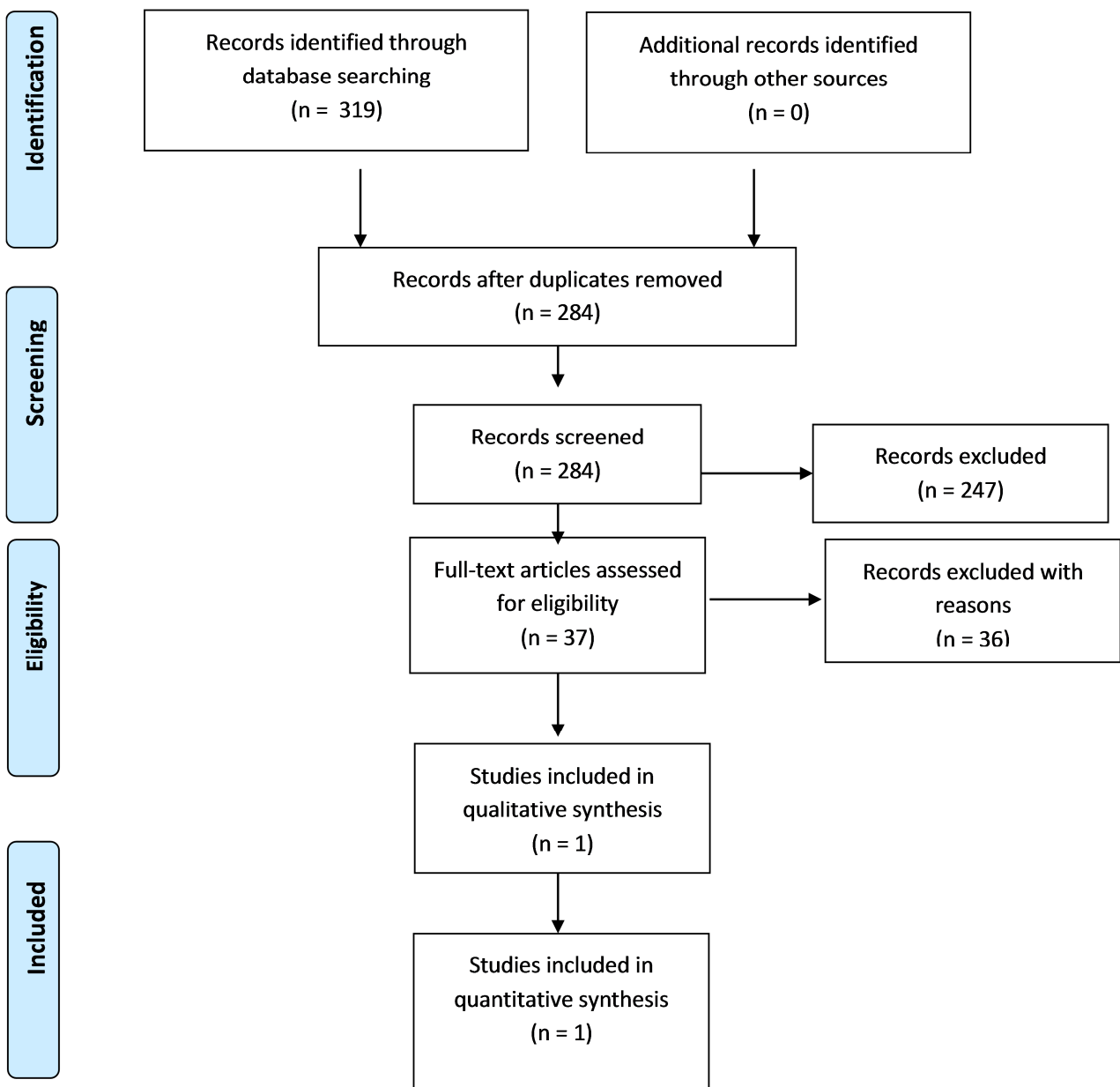
#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 ("External beam radiotherapy" OR "External beam radiation therapy" OR "intensity-modulated (IMRT)" OR "intensity modulated (IMRT)" OR "intensity-modulated (IMRT)" OR "intensity modulated radiation therapy" OR "volumetric modulated arc therapy"):ti,ab,kw
MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- #6 ('transcatheter arterial' NEXT/2 chemoembolisation):ti,ab,kw
- #7 #5 OR #6
- #8 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Conformal] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Radiotherapy Dosage] explode all trees
- #10 ("transarterial radioembolization (TARE)" OR "transarterial radioembolization"):ti,ab,kw
- #11 MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees
- #12 (Sorafenib OR Nexavar OR "Sorafenib N-Oxide" OR "Sorafenib N Oxide" OR "Sorafenib Tosylate"):ti,ab,kw
- #13 {OR #8-#12}
- #114 #4 AND #7 AND #13



PRISMA 2009 Flow Diagram: I pazienti con cirrosi compensata e HCC tecnicamente candidabili (per dimensione e numero delle lesioni) a trattamento chirurgico o ablativo percutaneo o laparoscopico, ma da essi esclusi per altre controindicazioni, beneficiano della radioterapia esterna (stereotassica) in termini di controllo locale della malattia e sopravvivenza rispetto a terapie alternative. (Evidenza diretta)



Evidenza indiretta

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 settembre 2022)

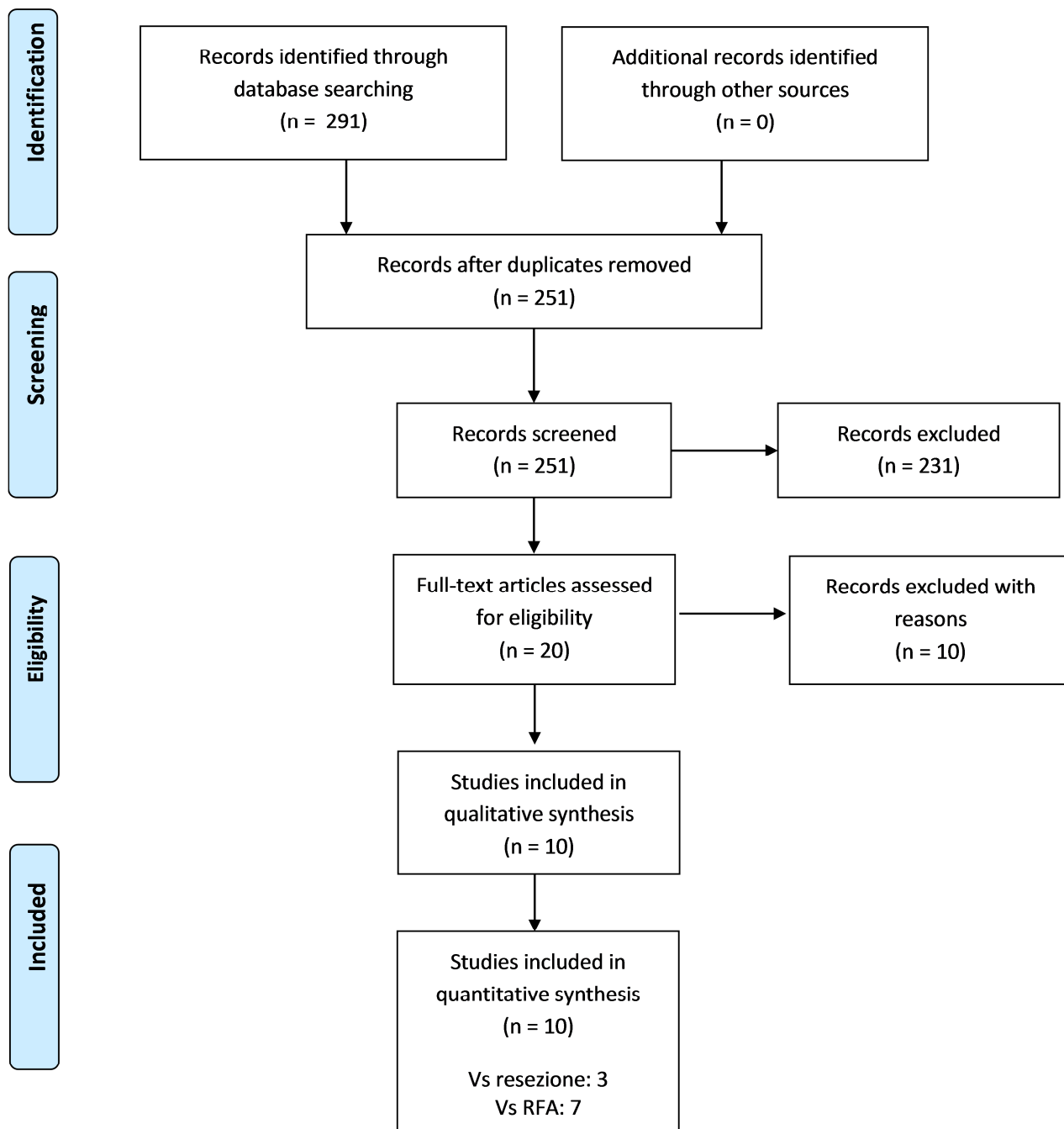
((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR ("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND (("Radiosurgery"[MeSH Terms]) OR ("Stereotactic body radiation therapy"[Title/Abstract] OR "Stereotactic body radiation therap*" [Title/Abstract] OR "SBRT"[Title/Abstract])) AND ((("Radiofrequency Ablation"[Mesh:NoExp]) OR "Microwaves/therapeutic use"[Mesh]) OR (((radiofrequency[Title/Abstract] OR microwave[Title/Abstract]) AND ablation[Title/Abstract]))) OR ((("Hepatectomy"[Mesh]) OR ((hepatic[Title/Abstract]) AND (resection[Title/Abstract] OR surger*[Title/Abstract]))) OR ("hepatic resection"[Title/Abstract])) AND (((('Propensity-Score Analysis'[Title/Abstract] OR 'Propensity Score Analysis'[Title/Abstract] OR 'Propensity-Score'[Title/Abstract] OR 'Propensity Score'[Title/Abstract]))))))))

Embase (Embase.com) (1974 a 10 settembre 2022)

#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'radiosurgery'/exp/mj OR 'stereotactic body radiation therapy' OR 'stereotactic body radiation therap*' OR 'sbrt':ti,ab
#3 'radiofrequency ablation'/exp/mj OR 'microwave radiation'/exp/mj OR (('radiofrequency' OR 'microwave') NEAR/4 'radiation'):ti,ab
#4 'hepatectomy'/exp/mj OR ('hepatic resection*' OR (hepatic NEAR/4 (surger* OR resection*)):ti,ab
#5 #3 OR #4
#6 # AND #2 AND #5
#7 #5 AND 'propensity-score analysis' OR 'propensity score analysis' OR 'propensity-score' OR 'propensity score':ti,ab



PRISMA 2009 Flow Diagram: Evidenza indiretta



Elenco studi esclusi**Evidenza diretta**

1.	Abdel-Rahman O, Elsayed Z. (2017). External beamradiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011314.</i>
2.	Akinwande OK; Philips P; Duras, P, et al. (2015). Small versus large-sized drug-eluting beads (DEBIRI) for the treatment of hepatic colorectal metastases: a propensity score matching analysis. <i>Cardiovascular and interventional radiology 38(2):361-371.</i>
3.	Alghamdi, MA; Amaro, CP; Lee-Ying, R, et al. (2020). Effect of sorafenib starting dose and dose intensity on survival in patients with hepatocellular carcinoma: Results from a Canadian Multicenter Database. <i>Cancer medicine 9(14):4918-4928.</i>
4.	Ando, Y, Kawaoka, T; Amioka, K, et al. (2021). Efficacy and Safety of Lenvatinib-Transcatheter Arterial Chemoembolization Sequential Therapy for Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. <i>Oncology 99(8):507-517.</i>
5.	Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. <i>BMC Cancer.18(1):807.</i>
6.	Bettinger, D., Pinato, J., & Schultheiss, M. (2019). <i>Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative Treatment for Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared to Sorafenib : A Propensity Score Analysis.</i> 281–294.
7.	Bitterman DS , Sanford NN , Niemierko A, et al(2019). Patterns of Care and Outcomes of Definitive External Beam Radiotherapy and Radioembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity score-adjusted analysis. <i>American journal of clinical oncology Online 42(7):564-572.</i>
8.	Chen, J; Lu S; Zhang, Y, et al. (2018). Sorafenib Monotherapy Versus Sorafenib Combined with Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma Patients with Pulmonary Oligometastases: A Propensity Score-matched Analysis. <i>Journal of Cancer 9(10):1745-1753.</i>
9.	Chen, Qi-Feng; Jia, Zhen-Yu; Yang, Z, et al. Transarterial Chemoembolization Monotherapy Versus Combined Transarterial Chemoembolization-Microwave Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma Tumors ≤5 cm: A Propensity Analysis at a Single Center. <i>Cardiovascular and interventional radiology 40(11):1748-1755.</i>
10.	Chen, San-Chi; Huang, Yi-Hsiang; Chen, M, et al. Anti-PD-1 combined sorafenib versus anti-PD-1 alone in the treatment of advanced hepatocellular cell carcinoma: a propensity score-matching study. <i>BMC cancer – 22(1):55-55.</i>
11.	Chow R , Simone CB 2nd , Jairam MP, et la. (2022). Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer - a systematic review and network meta-analysiys of survival data . <i>Acta oncologica Stockholm, Sweden. Online 61(4):484-494.</i>
12.	Edeline, J., Crouzet, L., Campillo-gimenez, B., Rolland, Y., Pracht, M., Guillygomarc, A., Boudjema, K., Lenoir, L., Adhoute, X., Rohou, T., Boucher, E., Clément, B., Blanc, J., & Garin, E. (2016). Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. 635–643.
13.	Fok, Alvina Jada; She, Wong Hoi; Ma, Ka Wing, et al. (2022). Adjuvant transarterial chemotherapy for margin-positive resection of hepatocellular carcinoma-a propensity score matched analysis. <i>Langenbeck's archives of surgery – 407(1):245-257.</i>
14.	Frangakis, Constantine; Geschwind, Jean-Francois; Kim, Daniel, et a. (2011). Chemoembolization decreases drop-off risk of hepatocellular carcinoma patients on the liver transplant list. <i>Cardiovascular and interventional radiology – 34(6):1254-1261.</i>
15.	Freeman, Elliot; Cheung, Wa; Ferdousi, Sapphire; et al. (2021). Irreversible electroporation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a single centre propensity-matched comparison. <i>Scandinavian journal of gastroenterology 56(8):942-947.</i>
16.	Fukami, Yasuyuki; Kaneoka, Yuji; Maeda, Atsuyuki, et al. (2020). Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. <i>Annals of surgery 272(1):145-154.</i>
17.	Gray, Stephen H; White, Jared A; Li, Peng; et al. (2017). A SEER Database Analysis of the Survival Advantage of Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: An Underutilized Therapy. <i>Journal of vascular and interventional radiology : JVIR – 28(2):231-237.e2.</i>
18.	Guo, Zhe; Xiang, Bangde; Zhang, Jun, et al. (2014). [Comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria]. <i>Zhonghua yi xue za zhi – 94(20):1526-1529.</i>

19.	Guo, Zhe; Zhong, Yuan; Hu, Bo, et al. (2017). Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A propensity score matching analysis. <i>Medicine</i> 96(51): e8933-e8933.
20.	Han, B; Shao, L; Li, C; Xu, Y, et al. (2019). Surgery versus external beam radiation therapy for AJCC stage I hepatocellular carcinoma. <i>Journal of B.U.ON.</i> – 24(4):1390-1401.
21.	Kim, D. S., Lim, T. S., Jeon, M. Y., Kim, B. K., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., Han, K.-H., Baatarkhuu, O., & Kim, S. U. (2019). Transarterial Chemoembolization in Treatment-Naïve and Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Matched Outcome Analysis. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 64(12), 3660–3668.
22.	Kim, N., Cheng, J., Huang, W., Kimura, T., Zeng, C., Lee, V. H. F., Kay, C. S., & Seong, J. (2021). Dose-Response Relationship in Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma : A Pooled Analysis of an Asian Liver Radiation Therapy Group Study. <i>Radiation Oncology Biology</i> , 109(2), 464–473.
23.	Kim, N., Cheng, J., Jung, I., Liang, J. Der, Shih, Y. L., Huang, W.-Y., Kimura, T., Lee, V. H. F., Zeng, Z. C., Zhenggan, R., Kay, C. S., Heo, S. J., Won, J. Y., & Seong, J. (2020). Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> , 73(1), 121–129.
24.	Kimura T , Doi Y , Takahashi S , Kubo K, et al. (2020). An overview of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. <i>Expert review of gastroenterology & hepatology Online</i> 14(4):271-279.
25.	Kimura T. (2018). Ablative radiotherapy in the treatment of early HCC. Vol 7:25-25. abstract
26.	Nabavizadeh, N., Jahangiri, Y., Rahmani, R., Tomozawa, Y., Geeratikun, Y., Chen, Y., Hung, A., Degnin, C., & Farsad, K. (2021). Thermal Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy After Transarterial Chemoembolization for Inoperable Hepatocellular Carcinoma : A Propensity Score – Weighted Analysis. September, 691–698.
27.	Nakazawa, T., Hidaka, H., Shibuya, A., Okuwaki, Y., Tanaka, Y., Takada, J., Minamino, T., Watanabe, M., Kokubu, S., & Koizumi, W. (2014). Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis : propensity score analysis. 1–7.
28.	Sapir, E., Tao, Y., Schipper, M. J., Bazzi, L., & Paula, M. (2019). Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. <i>100(1)</i> , 122–130.
29.	Shen K, Xi M, Zhao L, et al. Combination Therapy after TACE for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion: Stereotactic Body Radiotherapy versus Sorafenib. <i>Cancers (Basel)</i> .10(12):516.
30.	Shen P, Chang W, Lo C, et al. (2019). Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> .105(2):307-318.
31.	Shiba, S., Shibuya, K., Katoh, H., Kaminuma, T., Miyazaki, M., Kakizaki, S., Shirabe, K., Ohno, T., & Nakano, T. (2019). <i>A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma : a propensity score matching study.</i> 1–9.
32.	Shin, J., Yu, J. H., Jin, Y., Suh, Y. J., Kim, D. H., Byun, S., & Lee, J. (2019). Effective therapeutic options for elderly patients with hepatocellular carcinoma. <i>30(May)</i> .
33.	Ueno, M., Takabatake, H., Itasaka, S., Kayahara, T., Morimoto, Y., Yamamoto, H., & Mizuno, M. (2021). Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for single small hepatocellular carcinoma: a propensity-score matching analysis of their impact on liver function and clinical outcomes. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 12(5), 2334–2344.
34.	Wong T, Chiang C, Lee A, et al. (2019). Better survival after stereotactic body radiation therapy following transarterial chemoembolization in nonresectable hepatocellular carcinoma: A propensity score matched analysis. <i>Surg Oncol</i> .28:228-235.
35.	Yoon, H. I., Jung, I., Han, K., & Seong, J. (2016). The effect of radiotherapy in liver-confined but non-resectable Barcelona Clinic Liver Cancer stage C large hepatocellular carcinoma. <i>7(38)</i> .
36.	Zhu, Z., Yuan, M., Yang, P. P., Xie, B., Wei, J., Qin, Z., Qian, Z., & Wang, Z. Y. (2022). Single medium - sized hepatocellular carcinoma treated with sequential conventional transarterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation at 4 weeks versus cTACE alone : a propensity score. <i>World Journal of Surgical Oncology</i> , 1–12.

Evidenza indiretta

1.	Berger, N. G., Taniuous M., Hammad, A. Y., et al. (2017). External radiation or ablation for solitary hepatocellular carcinoma : A survival analysis of the SEER database. <i>J Surg Oncol.</i> 116(3):307-312.
2.	Chow R , Simone CB 2nd , Jairam MP , et al. (2022). Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer - a systematic review and network meta-analysis of survival data. <i>Acta oncologica Stockholm, Sweden. Online</i> 61(4).484-494.
3.	Eriguchi, T., Takeda, A., Tateishi, Y., Tsurugai, Y., Sanuki, N., Ebinuma, H., & Horita, N. (2021). <i>studies.</i> April, 813–822.
4.	Fiorentino A, Alongi F. (2018). Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: No Way Out Without a Randomized Trial? <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36,(24) (August 20), 2018:2558
5.	Hara, K; Takeda, A; Tsurugai, Y, et al. (2018). Clinical outcomes after treatment for hepatocellular carcinoma, stereotactic body radiotherapy vs radiofrequency ablation: A propensity score-matched analysis. <i>Hepatology</i> 68:848A-848°.
6.	Kim, N; Kim, H J; Won, J Y, et al. (2018). Efficacy of stereotactic body radiation therapy over radiofrequency ablation for HCC. <i>Radiotherapy and Oncology</i> 127:S395-S395.
7.	Kim N; Cheng J; Jung I, et al. (2020). Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. <i>Journal of hepatology</i> 73(1):121-129.
8.	Nakano R; Ohira M; Kobayashi T, et al. (2018). Hepatectomy versus stereotactic body radiotherapy for primary early hepatocellular carcinoma: A propensity-matched analysis in a single institution. <i>Surgery</i> 164(2):219-226.
9.	Parikh, N D; Marshall, V D; Green, et al. (2016). Use of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. <i>Hepatology</i> 64(1):641A-641.
10.	Wang, F., Numata, K., Takeda, A., Ogushi, K., Fukuda, H., Hara, K., Chuma, M., Eriguchi, T., Tsurugai, Y., & Maeda, S. (2021). Safety and efficacy study : Short-term application of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for Barcelona Clinical Liver Cancer stage 0 – B1 hepatocellular carcinoma. 1–13.

APPENDICE M
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q14

QUESITO 14

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicata la terapia sistemica con sorafenib/lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti in classe A di Child-Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio
INTERVENTO:	Sorafenib/Lenvatinib
CONFRONTO:	Migliore terapia di supporto
ESITI PRINCIPALI:	<p>Sopravvivenza globale con Sorafenib; Tempo alla progressione con Sorafenib; Risposta completa o parziale con Sorafenib; Malattia stabile con Sorafenib; drop-out per evento avverso con Sorafenib; drop-out correlato a trattamento con Sorafenib; Qualsiasi evento avverso serio con Sorafenib; Eventi avversi seri relati al trattamento con Sorafenib; Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 con Sorafenib;</p> <p>Sopravvivenza globale con Lenvatinib; Sopravvivenza globale con Lenvatinib (studi osservazionali); Tempo libero da progressione con Lenvatinib; Tempo libero da progressione con Lenvatinib (studi osservazionali); Tempo alla progressione con Lenvatinib; Risposta completa con Lenvatinib; Risposta completa con Lenvatinib (studi osservazionali); Malattia stabile con Lenvatinib; Malattia stabile con Lenvatinib (studi osservazionali); drop-out per evento avverso con Lenvatinib; drop-out per evento avverso con Lenvatinib (studi osservazionali); Qualsiasi evento avverso serio con Lenvatinib; Eventi avversi seri relati al trattamento con Lenvatinib; Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 con Lenvatinib; Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 con Lenvatinib (studi osservazionali); Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 relato al trattamento con Lenvatinib.</p>
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	<p>Conflitti: Rimassa, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti, Gardini.</p> <p>ASSENTI: Romanini, Scorsetti, Mega</p>

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia 	<p>In Occidente, l'epatocarcinoma è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, ad uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie loco-regionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% o 70% (1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata ad uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia loco-regionale, ha una cattiva prognosi a causa della malattia epatica sottostante e della mancanza di trattamenti efficaci (1-3).</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<p>o Non so</p>	<p>I pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) necessitano perciò di trattamento sistemico. Sorafenib è una piccola molecola che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (4.5) La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR-β).(4-5). Il Lenvatinib è un inibitore multichinasi orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore PDGF α, RET e KIT (6-8)</p>	
<p>Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o Irrilevanti o Piccoli o Moderati ● Grandi o Variano o Non so</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 04/05/2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 985 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 26 studi come potenzialmente eleggibili. 23 sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati quindi inclusi 2 RCTs per il confronto Sorafenib vs terapia di supporto: SHARP trial, multicentrico (Llovet 2008) e Asian-Pacific (Cheng 2009).</p> <p>In totale, i partecipanti sono 828, l'età media è pari a 61.5 anni, l'83% è di sesso maschile;</p> <p>Child-Pugh A: 96.7%, BCLC stadio C: 86%. Infine, sul totale dei partecipanti, il 60.4% presenta invasione vascolare ed il 56% malattia extraepatica.</p> <p>Durata mediana trattamento con sorafenib: 4 mesi.</p> <p>È stato inoltre incluso un unico RCT di non inferiorità riguardante il confronto Lenvatinib vs Sorafenib: Kudo 2018, multicentrico (154 centri in 20 paesi). In totale i partecipanti sono 954, l'età media pari 61.3 anni e l'84.5% è di sesso maschile; Child-Pugh A: 99.2%, BCLC stadio C:79.5%. Infine, sul totale dei partecipanti allo studio, il 20.9% presenta invasione portale ed il 61.4% malattia extraepatica.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Durata mediana del trattamento con sorafenib: 4 mesi; ● Follow-up mediano: 27.4 mesi. <p>Sono stati anche individuati ed analizzati separatamente 4 studi osservazionali riguardanti il confronto di Lenvatinib vs Sorafenib in cui è stato utilizzato il propensity score: Kuo 2021, Casadei Gardini 2020, Tomonari 2021, Burgio 2021.</p> <p>In totale, per questi 4 studi sono stati inclusi 1540 partecipanti con età media pari a 64 anni, il 79% di sesso maschile, Child-Pugh A: 92%, BCLC stadio C 69%.</p> <p>Di seguito i risultati:</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Sorafenib vs Terapia di supporto:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib/Lenvatinib				
sorafenib overall survival	Moderata		HR 0.69 (0.57 a 0.83) [morte]	828 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	65 per 100	74 per 100 (70 a 78)				
sorafenib time to progression	Moderata		HR 0.58 (0.47 a 0.70) [progressione]	828 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	66 per 100	79 per 100 (75 a 82)				
sorafenib partial or complete response	Popolazione in studio		RR 2.30 (0.47 a 11.27)	828 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 6)				
sorafenib stable disease	Popolazione in studio		RR 1.43 (0.79 a 2.56)	828 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	23 per 100	33 per 100 (18 a 59)				

- a. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi
- b. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto; considerevoli benefici e danni

Lenvatinib vs Sorafenib:

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib/Lenvatinib				
lenvatinib overall survival follow up: mediana 27.7 mesi	Alta 83 per 100	84 per 100 (82 a 86)	HR 0.92 (0.79 a 1.07) [morte]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	
lenvatinib observational overall survival follow up: mediana 20 mesi	Moderata 56 per 100	64 per 100 (58 a 69)	HR 0.78 (0.64 a 0.94) [morte]	1542 (4 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^a	
lenvatinib progression free survival valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 27.7 mesi	Alta 91 per 100	94 per 100 (93 a 95)	HR 0.66 (0.57 a 0.77) [morte o progressione]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	
lenvatinib observational progression free survival valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 20	Moderata 65 per 100	71 per 100 (68 a 74)	HR 0.79 (0.69 a 0.91) [morte o progressione]	1509 (4 non-randomised studies)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	mesi					
lenvatinib time to progression valutato con: criteri nRECIST follow up: mediana 27.7 mesi	Alta		HR 0.63 (0.54 a 0.74) [lenvatinib time to progression]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	
	77 per 100	60 per 100 (55 a 66)				
lenvatinib complete response valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio		RR 2.89 (1.96 a 4.26)	954 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	
	7 per 100	19 per 100 (13 a 28)				
lenvatinib observational complete response valutato con: criteri nRECIST follow up: mediana 20 mesi	Popolazione in studio		RR 6.18 (4.07 a 9.39)	1332 (3 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	3 per 100	21 per 100 (14 a 33)				
lenvatinib stable disease valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.90 a 1.14)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	
	53 per 100	53 per 100 (47 a 60)				
lenvatinib	Popolazione in studio		RR 0.69	392	⊕○○○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="533 180 685 419">observational stable disease valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 20 mesi</td> <td data-bbox="685 180 797 419">65 per 100</td> <td data-bbox="797 180 1008 419">45 per 100 (37 a 54)</td> <td data-bbox="1008 180 1155 419">(0.57 a 0.83)</td> <td data-bbox="1155 180 1305 419">(2 studi osservazionali)</td> <td data-bbox="1305 180 1424 419">○ Molto bassa^{a,b}</td> <td data-bbox="1424 180 1532 419"></td> </tr> </table>	observational stable disease valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 20 mesi	65 per 100	45 per 100 (37 a 54)	(0.57 a 0.83)	(2 studi osservazionali)	○ Molto bassa ^{a,b}		
observational stable disease valutato con: criteri mRECIST follow up: mediana 20 mesi	65 per 100	45 per 100 (37 a 54)	(0.57 a 0.83)	(2 studi osservazionali)	○ Molto bassa ^{a,b}				
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							

- a. abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: confronto indiretto
- b. abbassato per un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 04/05/2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 985 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 26 studi come potenzialmente eleggibili. 23 sono stati esclusi.

Sono stati quindi inclusi 2 RCTs per il confronto Sorafenib vs terapia di supporto: SHARP trial, multicentrico (Llovet 2008) e Asian-Pacific (Cheng 2009).

In totale, i partecipanti sono 828, l'età media è pari a 61.5 anni, l'83% è di sesso maschile;

Child-Pugh A: 96.7%, BCLC stadio C: 86%. Infine, sul totale dei partecipanti, il 60.4% presenta invasione vascolare ed il 56% malattia extraepatica.

Durata mediana trattamento con sorafenib: 4 mesi.

È stato inoltre incluso un unico RCT di non inferiorità riguardante il confronto Lenvatinib vs Sorafenib: Kudo 2018, multicentrico (154 centri in 20 paesi). In totale i partecipanti sono 954, l'età media pari 61.3 anni e l'84.5% è di sesso maschile; Child-Pugh A: 99.2%, BCLC stadio C: 79.5%. Infine, sul totale dei partecipanti allo studio, il 20.9% presenta invasione portale ed il 61.4% malattia extraepatica.

- Durata mediana del trattamento con sorafenib: 4 mesi;
- Follow-up mediano: 27.4 mesi.

Sono stati anche individuati ed analizzati separatamente 4 studi osservazionali riguardanti il confronto di Lenvatinib vs Sorafenib in cui è stato utilizzato il propensity score: Kuo 2021, Casadei Gardini 2020, Tomonari 2021, Burgio 2021.

In totale, per questi 4 studi sono stati inclusi 1540 partecipanti con età media pari a 64 anni, il 79% di sesso maschile, Child-Pugh A: 92%, BCLC stadio C 69%.

Di seguito i risultati:

Sorafenib vs Terapia di supporto:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib/Lenvatinib				
sorafenib drop	Popolazione in studio		RR 1.06	823	⊕⊕⊕○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

out due to AEs	27 per 100	28 per 100 (20 a 39)	(0.76 a 1.46)	(2 RCT)	Moderata ^a	
sorafenib drop out due to treatment related AE	Popolazione in studio		RR 2.37 (1.32 a 4.25)	599 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	5 per 100	12 per 100 (7 a 21)				
sorafenib any SAE	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.81 a 1.28)	823 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	23 per 100	24 per 100 (19 a 30)				
sorafenib SAE treatment related	Popolazione in studio		RR 6.54 (0.87 a 49.08)	224 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	1 per 100	9 per 100 (1 a 65)				
sorafenib any AE GRADE 3+	Popolazione in studio		RR 1.43 (0.94 a 2.18)	599 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	11 per 100	15 per 100 (10 a 23)				

- a. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto; considerevoli benefici e danni
- b. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

Lenvatinib vs Sorafenib:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto	№ dei	Certezza	Commenti
-------	---------------------------------------	---------	-------	----------	----------

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib/Lenvatinib	relativo (95% CI)	partecipanti (studi)	delle prove (GRADE)	
lenvatinib drop out due to AEs follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 9 per 100	13 per 100 (9 a 19)	RR 1.46 (1.01 a 2.10)	954 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	
lenvatinib observational drop out due to AEs follow up: mediana 20 mesi	Popolazione in studio 23 per 100	19 per 100 (9 a 41)	RR 0.83 (0.40 a 1.76)	104 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,c}	
lenvatinib any SAE follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 30 per 100	43 per 100 (36 a 51)	RR 1.42 (1.20 a 1.69)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
lenvatinib SAE treatment related follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 10 per 100	18 per 100 (13 a 25)	RR 1.75 (1.25 a 2.43)	951 (1 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	
lenvatinib any grade 3+ AE follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 67 per 100	75 per 100 (69 a 81)	RR 1.13 (1.04 a 1.22)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
lenvatinib	Popolazione in studio		RR 0.99	1397	⊕⊕○	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	observational any Grade 3+ AEs follow up: mediana 20 mesi	26 per 100	26 per 100 (22 a 30)	(0.84 a 1.18)	(3 studi osservazionali)	○ Bassa	
	GRADE 3+ AE treatment related	Popolazione in studio		RR 1.17 (1.03 a 1.32)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	49 per 100	57 per 100 (50 a 64)					
<p>a. abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: confronto indiretto b. abbassato per un livello per imprecisione: OIS non raggiunto c. abbassato di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p>							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Per il Sorafenib, la certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è stata giudicata alta dal panel, facendo riferimento agli esiti di importanza critica (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione). La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti.</p> <p>Considerando gli stessi esiti, per il lenvatinib la certezza globale è stata giudicata moderata per mancanza di generalizzabilità in quanto deriva da un confronto indiretto.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<p>o Possibile importante incertezza o variabilità</p> <p>● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</p> <p>o Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno è stato valutato in full-text ed escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse.</p> <p>Alla fine, nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>Si è presa quindi in considerazione la survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC relativamente all'importanza degli esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante).</p> <p>Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>● Effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>● Effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o È in favore del confronto</p> <p>o Probabilmente è in favore del confronto</p> <p>o Non è in favore né dell'intervento né del confronto</p> <p>o Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>● È in favore dell'intervento</p> <p>o Varia</p> <p>o Non lo so</p>		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 486 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento alle determinate AIFA su sorafenib e lenvatinib</p> <p>«Lenvima» Gazzetta Ufficiale</p> <p>Confezione: 4 mg - capsula rigida - uso orale - blister (Poliammide/alluminio/PVC/alluminio) - 30 capsule; A.I.C. n. 044200018/E (in base 10); Classe di rimborsabilità: H;</p> <p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.874,87;</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 3.094,28;</p> <p>«Nexavar» Gazzetta Ufficiale</p> <p>Confezione: «112 compresse» da 200 mg - A.I.C. n. 037154010 /E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.562,00;</p> <p>prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 5.878,77.</p> <p>SORAFENIB ZENTIVA Gazzetta Ufficiale</p> <p>Confezione: «200 mg compresse rivestite con film» 112x1 compresse in blister divisibile per dose unitaria al-pvc/pe/pvdc - A.I.C. n. 048803011 (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H».</p> <p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 2.432,86.</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 4.015,20.</p>	
---	---	--

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 486 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>5 studi di costo-efficacia sono stati trovati in letteratura.</p> <p>Di seguito viene riportato il risultato dell'unico studio di costo-efficacia effettuato in Italia (Cammà 2013):</p> <p>Lo studio ha analizzato la costo-efficacia di Sorafenib vs. BSC in pazienti in Child-Pugh A con HCC intermedio o avanzato. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio SOFIA; i dati sui costi diretti sono stati ottenuti dai costi nazionali del Sorafenib. Tasso di sconto 3%.</p>	<p>Il panel ha ritenuto il rapporto di costo-efficacia probabilmente a favore del sorafenib in quanto ritiene che l'introduzione in commercio del farmaco generico (Zentiva) a un costo inferiore rispetto al farmaco di marca (Nexavar), possa rendere costo-efficace il trattamento con sorafenib anche alla dose standard.</p> <p>Il panel ha quindi ritenuto opportuno aggiungere a supporto del proprio giudizio il risultato degli studi di costo-efficacia tra sorafenib (nexavar) e lenvatinib (22-28) che concludono per la costo-efficacia di lenvatinib rispetto a sorafenib. Essendo costo-efficace il lenvatinib rispetto a sorafenib, anche lenvatinib è stato considerato dal panel costo-efficace rispetto alla BSC.</p>

Table 1. Base-Case Values and Ranges Used in Sensitivity Analyses ($\pm 30\%$)

Variables	Base Case	Lower Limit	Upper Limit	Reference
Natural history				
Untreated BCLC B and C median survival (mo)	7.9	5.5-10.3		3,4
Untreated BCLC B median survival (mo)	11	7.7-14.3		3,4
Untreated BCLC C median survival (mo)	6.9	4.8-9.0		3,4
Median survival (mo) in treated patients				
Full dose for BCLC B and C	10.1	7.7-14.4		6
Dose-adjusted for BCLC B and C	16	11.2-20.7		6
Full dose for BCLC B	16.3	11.4-21.2		6
Dose-adjusted for BCLC B	17.4	12.2-22.6		6
Full dose for BCLC C	10	7-13		6
Dose-adjusted for BCLC C	15	10.5-19.5		6
Median duration of sorafenib treatment (mo)				
Full dose for BCLC B and C	3.0	2.1-3.9		6
Dose-adjusted for BCLC B and C	6.8	4.8-8.8		6
Full dose for BCLC B	4.6	3.2-6.0		6
Dose-adjusted for BCLC B	10.6	7.4-13.8		6
Full dose for BCLC C	2.8	2.0-3.6		6
Dose-adjusted for BCLC C	5.1	3.6-6.6		6
Time to progression (mo)	9.2	6.4-12.0		6
Cost of each sorafenib capsule (€)	31.8	20-36		9
Annual costs for disease progression (2012 euros) for Hepatocellular carcinoma	6,438.79	4,507-8,371		10,11
Base-case value of quality of life				
	Q values			
Before disease progression	0.76	0.76-0.80		7
After disease progression	0.68	0.60-0.68		

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; mo, months.

Table 2. Results of Cost-Effectiveness Analyses: Life Year Gained (LYG)

Treatment Strategies According BCLC and Dose	Costs in 2012 Euros	LYG	ICER/LYG Base-Case Analysis (2012 Euros)
Best supportive care	4,142	–	–
Full dose for BCLC B and C	16,081	0.18	63,197
Dose-adjusted for BCLC B and C	19,944	0.59	25,874
Full dose for BCLC B	24,224	0.40	44,794
Dose-adjusted for BCLC B	26,914	0.50	41,782
Full dose for BCLC C	14,841	0.18	59,922
Dose-adjusted for BCLC C	16,625	0.59	20,896

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ICER, incremental cost-effectiveness ratio.

**Table 3. Results of Cost-Effectiveness Analyses:
Quality-Adjusted Life Year (QALY)**

Treatment Strategies According BCLC and Dose	Costs in 2012 Euros	QALY	ICER/QALY Base-Case Analysis (2012 Euros)
Best supportive care	4,142	–	–
Full dose for BCLC B and C	16,081	0.16	69,344
Dose-adjusted for BCLC B and C	19,944	0.44	34,534
Full dose for BCLC B	24,224	0.32	57,385
Dose-adjusted for BCLC B	26,914	0.38	54,881
Full dose for BCLC C	14,841	0.16	65,551
Dose-adjusted for BCLC C	16,625	0.44	27,916

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ICER, incremental cost-effectiveness ratio.

In conclusione:

sebbene il trattamento con sorafenib sia associato a un beneficio clinico in termini di sopravvivenza globale e a una sopravvivenza libera da malattia prolungata per i pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio avanzato e Child-Pugh A, sorafenib non è ritenuto a oggi un trattamento costo-efficace in nessun sottogruppo di pazienti alla dose standard.

Aggiustando la dose a 400 mg/d sorafenib si dimostra costo-efficace.

Inoltre, una riduzione del costo potrebbe modificare la valutazione sulla costo-efficacia di sorafenib rispetto alla BSC.

Nessuno studio è stato identificato per il trattamento con lenvatinib.

Gli altri 4 studi identificati sono stati condotti in Cina (Zhang 2015), Egitto (Elsisi 2018), USA (Carr 2010) e India (Gupta 2019).

Gli studi condotti in Cina, Egitto e India concludono per una non costo-efficacia del Sorafenib rispetto alla BSC.

In Carr 2010, gli autori concludono che a una WTP tra 50,000 US\$ e 100,000 US\$, il trattamento con Sorafenib è costo-efficace rispetto alla BSC con un costo per LY guadagnati di 62,473 US\$.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>Tutti gli studi prendono in considerazione i costi diretti dei trattamenti, i costi dei test di laboratorio, i costi legati agli eventi avversi, e i costi legati alla post-progression. I dati sulla effectiveness vengono estrapolati dagli studi SHARP e Asia-Pacific</p>	
<h3>Equità</h3> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno è stato valutato in full-text e escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse.</p> <p>Alla fine, nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che sull'equità non vi sia probabilmente nessun impatto, in quanto sia il sorafenib che il lenvatinib sono prescrivibili in tutta Italia</p>
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno è stato valutato in full-text e escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse.</p> <p>Alla fine, nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che entrambe i trattamenti siano probabilmente accettabili</p>

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 12 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 109 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Uno è stato valutato in full-text e escluso perché non aveva l'obiettivo di interesse. Alla fine, nessun articolo è stato considerato pertinente.	Il panel ha ritenuto che entrambe i trattamenti siano probabilmente fattibili, in quanto sia il sorafenib che il lenvatinib sono prescrivibili in tutta Italia

REFERENZE

1-Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362:1907-17 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42:1208-36.

2-Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL Conference. J Hepatol 2001; 35:421-30.

3-Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64:7099-109.

4-Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59:561-74

5-Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer 2008; 122: 664-71.

6-Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008; 14: 5459-65.

7-Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res 2014; 2014: 638747.

8-Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell 2014; 6: 18

9-Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-90.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

10-Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.

11-Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.

12-Kuo YH, Lu SN, Chen YY, et al. Corrigendum: Real-World Lenvatinib *Versus* Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol*. 2021 Dec 14; 11:823960. Erratum for: *Front Oncol*. 2021 Oct 25; 11:737767.

13-Casadei-Gardini A, Scartozzi M, Tada T, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An inverse probability of treatment weighting analysis. *Liver Int*. 2021 Jun;41(6):1389-1397.

14-Tomonari T, Sato Y, Tani J, et al. Comparison of therapeutic outcomes of sorafenib and lenvatinib as primary treatments for hepatocellular carcinoma with a focus on molecular-targeted agent sequential therapy: A propensity score-matched analysis. *Hepatol Res*. 2021 Apr;51(4):472-481.

15. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG, Marra F, Lonardi S, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Celsa C, Foschi FG, Silletta M, Amoroso DC, Rimini M, Bruccoleri M, Tortora R, Campani C, Soldà C, Viola MG, Forgione A, Conti F, Salani F, Catanese S, Giacchetto CM, Fulgenzi C, Coppola C, Lampertico P, Pellino A, Rancatore G, Cabibbo G, Ratti F, Pedica F, Della Corte A, Colombo M, De Cobelli F, Aldrighetti L, Cascinu S, Casadei-Gardini A. Real-Life Clinical Data of Lenvatinib versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res*. 2021 Dec 24; 13:9379-9389. doi: 10.2147/CMAR.S330195. PMID: 34992463; PMCID: PMC8713715.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC intermedio o avanzato il panel raccomanda l'utilizzo della terapia con sorafenib o lenvatinib rispetto alla sola terapia di supporto.

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

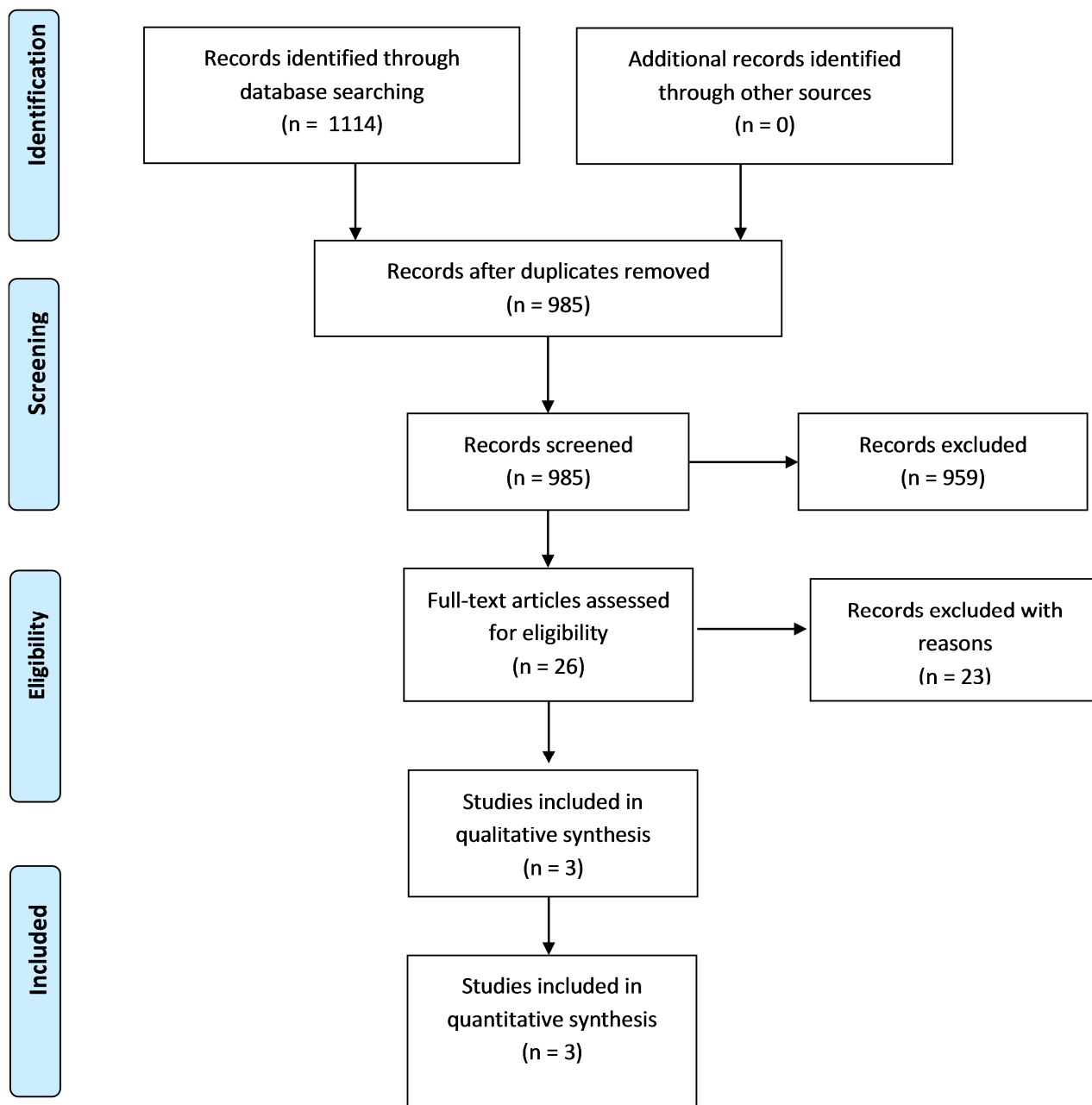
Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti in classe di Child-Pugh A affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicata la terapia sistemica con Sorafenib per migliorarne la sopravvivenza?



Elenco studi esclusi

1.	Abou-Alfa, G. K., Amadori, D., Santoro, A., et al. (2011). Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> , 4(2), 40–44.
2.	Brown TJ, Gupta A, Sedhom R, et al. (2021). Trends of clinical outcomes with sorafenib in randomized controlled trials for patients with treatment-naïve advanced hepatocellular carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 39.3_suppl.327
3.	Bruix, J., Cheng, A. L., Meinhardt, G., et al. (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. <i>Journal of Hepatology</i> , 67(5), 999–1008.
4.	Bruix, J., Raoul, J. L., Sherman, M., Mazzaferro, V., et al. (2012). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. <i>Journal of Hepatology</i> , 57(4), 821–829.
5.	Cheng, A. L., Guan, Z., Chen, Z., et al. (2012). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: Subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 48(10), 1452–1465.
6.	Connock, M., Round, J., Bayliss, S., et al. (2010). Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> , 14 Suppl 1, 17–21.
7.	Cucchetti, A., Piscaglia, F., Pinna, A. D., et al. (2017). Efficacy and Safety of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis of Phase III Trials. <i>Liver Cancer</i> , 6(4), 337–348.
8.	Daniele, B., Croitoru, A., Papandreou, C, et al. (2015). Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study. <i>Future Oncology</i> , 11(18), 2553–2562.
9.	Finn, R. S., Zhu, A. X., Farah, W., et al. (2018). Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> , 67(1), 422–435.
10.	Kudo M, Chiba Y, Meyer T, et al. (2020). Association of objective response by mRECIST with better overall survival (OS) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with systemic therapies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> . 38.4_suppl.586.
11.	Lencioni, R., Kudo, M., Ye, S. L., et al. (2012). First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 66(7), 675–683.
12.	Lencioni, R., Kudo, M., Ye, S. L., et al. (2014). GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib): Second interim analysis. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 68(5), 609–617.
13.	Lencioni, R., Marrero, J., Venook, A., et al. (2010). Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib (GIDEON) study. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 64(8), 1034–1041.
14.	Luo, J., Xu, L., Li, L., et al. (2021). Comparison of treatments for hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Translational Medicine</i> , 9(18), 1450–1450.
15.	Meyers, B. M., Knox, J., Cosby, R., et al. (2019). <i>Guideline 2-24 BEING UPDATED A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Non-Surgical Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma.</i>
16.	Oranratnachai, S., Rattanasiri, S., Pooprasert, A., et al. (2021). Efficacy of First Line Systemic Chemotherapy and Multikinase Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> , 11(March).
17.	Peng, S., Zhao, Y., Xu, F., et al. (2014). An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. <i>PLoS ONE</i> , 9(12), 1–13.
18.	Pollock, R. F., Brennan, V. K., Shergill, S., & Colaone, F. (2021). A systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for unresectable hepatocellular carcinoma based on data from randomized controlled trials. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , 21(3), 341–349.
19.	Qi, X., & Guo, X. (2015). Sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: A systematic review of comparative studies. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> ,

	10(3), 142–147.
20.	Shen A, Tang C, Wang Y, et al. (2013). A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>J Clin Gastroenterol</i> .47(10):871-80.
21.	Tremblay, G., Meier, G., Misurski, D., et al. (2017). Network meta-analysis (NMA) of treatments for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Annals of Oncology</i> , 28(September), v241.
22.	Zhang, X., Yang, X. R., Huang, X. W., et al. (2012). Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review. <i>Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International</i> , 11(5), 458–466.
23.	Zhi, W., Xu, F., Luo, J., et al. (2020). 181P Evaluation of first-line systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A network meta-analysis. <i>Annals of Oncology</i> , 31, S1310.

APPENDICE N
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q15

QUESITO 15

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito), è indicato un trattamento con lenvatinib rispetto a sorafenib?

POPOLAZIONE:	Pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale
INTERVENTO:	Lenvatinib
CONFRONTO:	Sorafenib
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da progressione; Tempo alla progressione; Tasso di risposte al trattamento; Tasso di malattia stabile; Qualità della vita; drop-out per qualsiasi evento avverso; Qualsiasi evento avverso serio; Qualsiasi evento avverso serio (studi osservazionali); Eventi avversi seri correlati al trattamento; Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 ; Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 (studi osservazionali); Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 correlato al trattamento; Tossicità cutanea; Diarrea; Astenia; Ipertensione; Piressia.
SETTING:	Ospedaliero e ambulatoriale
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Rimassa, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti, Gardini. ASSENTI: Romanini, Scorsetti, Mega

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>In Occidente, l'epatocarcinoma è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, ad uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie locoregionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% o 70% (1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata ad uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia locoregionale, ha una cattiva prognosi a causa della malattia epatica sottostante e della mancanza di trattamenti efficaci (1-3).</p> <p>I pazienti in classe A di Child Pugh affetti da HCC in stadio BCLC avanzato o intermedio non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale (o nei quali tali approcci abbiano fallito) necessitano perciò di trattamento sistemico. Sorafenib è una piccola molecola che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (4,5). La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR-β).(4,5).</p> <p>Lenvatinib è un inibitore multichinasi orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore</p>	

PDGF α , RET e KIT (6-8)
L'efficacia di sorafenib, nel trattamento dell'HCC in stadio avanzato, è stata dimostrata in 2 studi randomizzati di fase III contro placebo, disegnati come di superiorità: lo studio SHARP e lo studio Asia-Pacific [9,10].

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 1° gennaio 2018 fino al 19 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 493 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 21 studi come potenzialmente eleggibili. 17 lavori sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è un RCT di non inferiorità (Kudo 2018) (11), multicentrico con 954 pazienti randomizzati a Lenvatinib o Sorafenib; il 58% della popolazione aveva un'età inferiore a 65 anni, 84% maschi, Child Pugh A: 99%, BCLC stadio C: 87.5%.</p> <p>Una pubblicazione successiva dello stesso studio (Vogel 2021) (12) è stata utilizzata per recuperare i dati relativi alla qualità della vita.</p> <p>Di seguito i risultati relativi ai singoli esiti:</p> <table border="1" data-bbox="519 842 1541 1415"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Sorafenib</th> <th>Rischio con Lenvatinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival (OS) follow up: mediana 27.7 mesi</td> <td>High 78 per 100</td> <td>79 per 100 (77 a 82)</td> <td>HR 0.92 (0.79 a 1.06) [morte per ogni causa]</td> <td>954 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Profession free Survival (PFS) valutato con: Masked independent imaging review according to</td> <td>High 77 per 100</td> <td>84 per 100 (82 a 86)</td> <td>HR 0.65 (0.56 a 0.77) [progressione o morte per ogni</td> <td>954 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Sorafenib	Rischio con Lenvatinib	Overall survival (OS) follow up: mediana 27.7 mesi	High 78 per 100	79 per 100 (77 a 82)	HR 0.92 (0.79 a 1.06) [morte per ogni causa]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		Profession free Survival (PFS) valutato con: Masked independent imaging review according to	High 77 per 100	84 per 100 (82 a 86)	HR 0.65 (0.56 a 0.77) [progressione o morte per ogni	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti															
	Rischio con Sorafenib	Rischio con Lenvatinib																							
Overall survival (OS) follow up: mediana 27.7 mesi	High 78 per 100	79 per 100 (77 a 82)	HR 0.92 (0.79 a 1.06) [morte per ogni causa]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																				
Profession free Survival (PFS) valutato con: Masked independent imaging review according to	High 77 per 100	84 per 100 (82 a 86)	HR 0.65 (0.56 a 0.77) [progressione o morte per ogni	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

RECIST 1.1 follow up: mediana 27.7 mesi			causa]			
Time to progression (TTP) valutato con: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 follow up: mediana 27.7 mesi	Moderate		HR 0.61 (0.51 a 0.72) [Time to progression]	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	67 per 100	50 per 100 (44 a 55)				
response rate valutato con: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 (complete and partial response) follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio		RR 2.89 (1.96 a 4.26)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	7 per 100	19 per 100 (13 a 28)				
stable disease valutato con: Masked independent imaging review according to RECIST 1.1 (complete and partial response) follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.03 (0.91 a 1.16)	954 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	53 per 100	54 per 100 (48 a 61)				
QoL valutato con: EORTC QLQ-C30 risk of worsening follow up: mediana 27 mesi	Moderate		HR 0.89 (0.73 a 1.09) [peggioramento]	931 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	44 per 100	48 per 100 (41 a 55)				
<p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per imprecisione: OIS non raggiunta</p> <p>b. Abbassata di un livello la certezza delle prove per alto rischio di detection bias</p>						

Effetti indesiderabili																																							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																																							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 1° gennaio 2018 fino al 19 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 493 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 21 studi come potenzialmente eleggibili. 17 lavori sono stati esclusi.</p> <p>È stata inclusa una revisione sistematica di studi osservazionali (Facciorusso 2021) (13) che ha incluso 4 studi e 542 pazienti: 84% maschi, range di età: 56-74 anni, Child Pugh A: 55%-95%, BCLC C: NR in 2 studi, 45%- 50% in due altri studi.</p> <p>L'altro studio incluso è multicentrico italiano (Burgio 2021) che ha arruolato 288 pazienti, 80% maschi, il 57% di loro aveva un'età < 70anni, Child Pugh A: 93.5%, BCLC stadio C: 75%</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Commenti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con Sorafenib</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con Lenvatinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">drop out due to any AE follow up: mediana 27 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.46 (1.01 a 2.11)</td> <td rowspan="2">951 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>9 per 100</td> <td>13 per 100 (9 a 19)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Any SAE follow up: mediana 27 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.42 (1.20 a 1.69)</td> <td rowspan="2">951 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>30 per 100</td> <td>43 per 100 (36 a 51)</td> </tr> <tr> <td>Any SAE-</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.24</td> <td>542</td> <td>⊕○○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Sorafenib	Rischio con Lenvatinib	drop out due to any AE follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.46 (1.01 a 2.11)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		9 per 100	13 per 100 (9 a 19)	Any SAE follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.42 (1.20 a 1.69)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b		30 per 100	43 per 100 (36 a 51)	Any SAE-	Popolazione in studio		RR 1.24	542	⊕○○○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																
	Rischio con Sorafenib	Rischio con Lenvatinib																																					
drop out due to any AE follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.46 (1.01 a 2.11)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																		
	9 per 100	13 per 100 (9 a 19)																																					
Any SAE follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.42 (1.20 a 1.69)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																																		
	30 per 100	43 per 100 (36 a 51)																																					
Any SAE-	Popolazione in studio		RR 1.24	542	⊕○○○																																		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

observational follow up: mediana 27 mesi	34 per 100	43 per 100 (28 a 66)	(0.80 a 1.92)	(4 studi osservazionali)	Molto bassa ^{a,b}	
SAE treatment related follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.75 (1.25 a 2.43)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	10 per 100	18 per 100 (13 a 25)				
Any AE ≥grade III follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.13 (1.04 a 1.22)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	67 per 100	75 per 100 (69 a 81)				
Any AE ≥grade III osservazionale follow up: mediana 15 mesi	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.83 a 1.57)	433 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
	26 per 100	29 per 100 (21 a 40)				
AE ≥grade III treatment related follow up: mediana 27 mesi	Popolazione in studio		RR 1.17 (1.03 a 1.32)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	49 per 100	58 per 100 (51 a 65)				
Skin toxicity valutato con: Rash any grade follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio		RR 0.60 (0.43 a 0.85)	951 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	16 per 100	10 per 100 (7 a 14)				
Diarrhea valutato con: Any grade follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.72 a 0.97)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	46 per 100	38 per 100 (33 a 45)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Astenia valutato con: Fatigue grade>=3 follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 4 per 100	4 per 100 (2 a 7)	RR 1.06 (0.55 a 2.02)	951 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}	
	Hypertention follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 14 per 100	23 per 100 (18 a 31)	RR 1.63 (1.24 a 2.14)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	Hyporexia follow up: mediana 27.7 mesi	Popolazione in studio 27 per 100	34 per 100 (28 a 41)	RR 1.27 (1.05 a 1.55)	951 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
<p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per imprecisione: OIS non raggiunta b. Abbassata di un livello la certezza delle prove per alto rischio di detection bias c. Abbassata di due livelli la certezza delle prove per imprecisione: intervalli di confidenza molto ampi e basso numero di eventi</p>							
Qualità delle prove							
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza complessivamente è moderata se si considera la certezza inferiore fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti e per rischio di detection bias per gli eventi avversi</p>	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>Per la sezione relativa ai valori e preferenze, 151 partecipanti con HCC sono stati invitati a rispondere al sondaggio. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 Marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 120 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento determine AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso dei farmaci sorafenib e lenvatinib.</p> <p>«Lenvima»</p> <p>Confezione: 4 mg - capsula rigida - uso orale - blister (Poliammide/alluminio/PVC/alluminio) - 30 capsule; A.I.C. n. 044200018/E (in base 10);</p> <p>Classe di rimborsabilità: H;</p> <p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.874,87;</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 3.094,28;</p> <p>«Nexavar»</p> <p>Confezione: «112 compresse» da 200 mg - A.I.C. n. 037154010 /E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»;</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.562,00;</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 5.878,77.</p> <p>SORAFENIB ZENTIVA Gazzetta Ufficiale</p> <p>Confezione: «200 mg compresse rivestite con film» 112x1 compresse in blister divisibile per dose unitaria al-pvc/pe/pvdc - A.I.C. n. 048803011 (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H».</p> <p>Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 2.432,86.</p> <p>Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 4.015,20.</p>	
<p>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>o Molto bassa o Bassa o Moderata o Alta ● Nessuno studio incluso</p>	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	
<p>Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto o Non è in favore né del confronto né dell'intervento o Probabilmente è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia ● Nessuno studio incluso</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 120 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Tre studi di costo-efficacia sono stati trovati in letteratura.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobayashi 2019 (14), condotto in Giappone. I dati relativi alla Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio REFLECT; i dati sui costi sono stati ottenuti dal Japanese National Health Insurance (NHI) Drug Price List del 2017 e le voci di costi diretti sono state stimate mediante consenso di esperti raggiunto con metodo Delphi. Tasso di sconto 2%. Orizzonte temporale 5 anni. WTP è stata stabilita in 5 milioni di YEN giapponesi. • Kim 2020 (15), condotto in Canada. I dati relativi alla Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio REFLECT; i dati sui costi sono stati ottenuti da dati di letteratura e dal pan-Canadian Oncology Drug Review reports. Tasso di sconto 1,5%. Orizzonte temporale 5 anni. Willingness to-pay 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che confrontano il rapporto costo-efficacia di lenvatinib vs sorafenib. Tuttavia, poiché tali studi sono stati condotti in Paesi e setting diversi dal contesto italiano e in attesa di confronti che abbiano utilizzato il meno costoso sorafenib generico, il panel non ritiene di poter esprimere un giudizio in merito a questo argomento.</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

(WTP) thresholds di \$50,000 dollari canadesi per QALY guadagnati.

•Saiyed 2020 (16), condotto in Australia. I dati relativi alla Utility (utilizzando la EQ-5D-3L) e relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio REFLECT; quelli relativi ai costi sono stati ottenuti dalla analisi della letteratura. Tasso di sconto 5%. Orizzonte temporale 10 anni. La soglia di WTP è stata fissata a \$50,000 dollari australiani per QALY.

Autore, anno	Paese Prosp.	Trt vs. Ctrl	Costi base Trt	Costi base Ctrl	Incr. costi	LYG	Incr. LY	QALY	Incr. QALY	ICER	ICUR
Kobayashi, 2019	Giappone SSN	(HCC intermedio e avanzato) lenvatinib (12 mg/day for a bodyweight of ≥ 60 kg or 8 mg/day for a bodyweight of < 60 kg) vs. Sorafenib 800 mg/d	5.088.957 JPY	5.495.264 JPY	-406.307 JPY	1.88 vs 1.62	0.27	1.46 vs. 1.23	0.23	Dominant	
Kim, 2020	Canada SSN	(HCC intermedio e avanzato) lenvatinib (12 mg/day for a bodyweight of ≥ 60 kg or 8 mg/day for a bodyweight of < 60 kg) vs. Sorafenib 800 mg/d	195.275,43 CAD	218.994,77 CAD	-			1.153 vs. 1.021	0.132	Dominant	
Saiyed, 2020	Australia SSN	(HCC intermedio e avanzato) lenvatinib (12 mg/day for a bodyweight of ≥ 60 kg or 8 mg/day for a bodyweight of < 60 kg) vs. Sorafenib 800 mg/d	96.325 AUD	92.394 AUD	3.931 AUD	1.705 vs. 1.572	0.133	1.205 vs. 1.086	0.119		33.028 AUD

In conclusione:

sebbene il trattamento con lenvatinib non sia associato a un beneficio clinico in termini di sopravvivenza globale ma a una sopravvivenza libera da progressione per i pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio o avanzato, è ritenuto un trattamento costo-efficace in tutti gli scenari presi in considerazione.

Utilizzando il costo del generico Sorafenib ZENTIVA, l'analisi di costo-efficacia potrebbe non dare gli stessi risultati.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene che vi sia uguale disponibilità dei due farmaci in tutti gli ospedali del territorio nazionale</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<input type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene che non vi siano differenze fra i due farmaci tali da potere influire sulla accettabilità, tranne una eventuale forte differenza di costo derivante dalla disponibilità del sorafenib generico.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 283 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene che non vi siano differenze sostanziali negli aspetti gestionali e operativi del trattamento con i due farmaci.</p>

REFERENZE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- 1-Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36.
- 2-Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
- 3-Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-109.
- 4-Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:561-74
- 5-Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122: 664–71.
- 6-Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459–65.
- 7-Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
- 8-Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6: 18
- 9-Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
- 10-Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
- 11-Kudo M, Finn RS, Qin S. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163–1173.
- 12-Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;6(8):649-658.
- 13- Facciorusso A, Tagaglia N, Villani R, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2379-2387.
- 14-Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2019;54(6): 558–570.
- 15-Kim JJ, McFarlane T, Tully S, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A cost–utility analysis. *The Oncologist* 2020;25(3): e512–e519.
- 16-Saiyed M, Byrnes J, Srivastava T, et al. Cost-Effectiveness of lenvatinib compared with sorafenib for the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Australia. *Clinical Drug Investigation* 2020;40(12):1167–1176.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale, il panel suggerisce di utilizzare il sorafenib o il lenvatinib in base alla disponibilità del farmaco

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (2018 a 19 marzo 2022)

((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND "Sorafenib"[MeSH Terms] OR "Sorafenib"[Title/Abstract] OR "Nexavar"[Title/Abstract] OR "sorafenib n oxide"[Title/Abstract] OR "sorafenib n oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib Tosylate"[Title/Abstract] OR "lenvatinib"[Supplementary Concept] OR "lenvatinib"[Title/Abstract] AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (2018 a 19 marzo 2022)

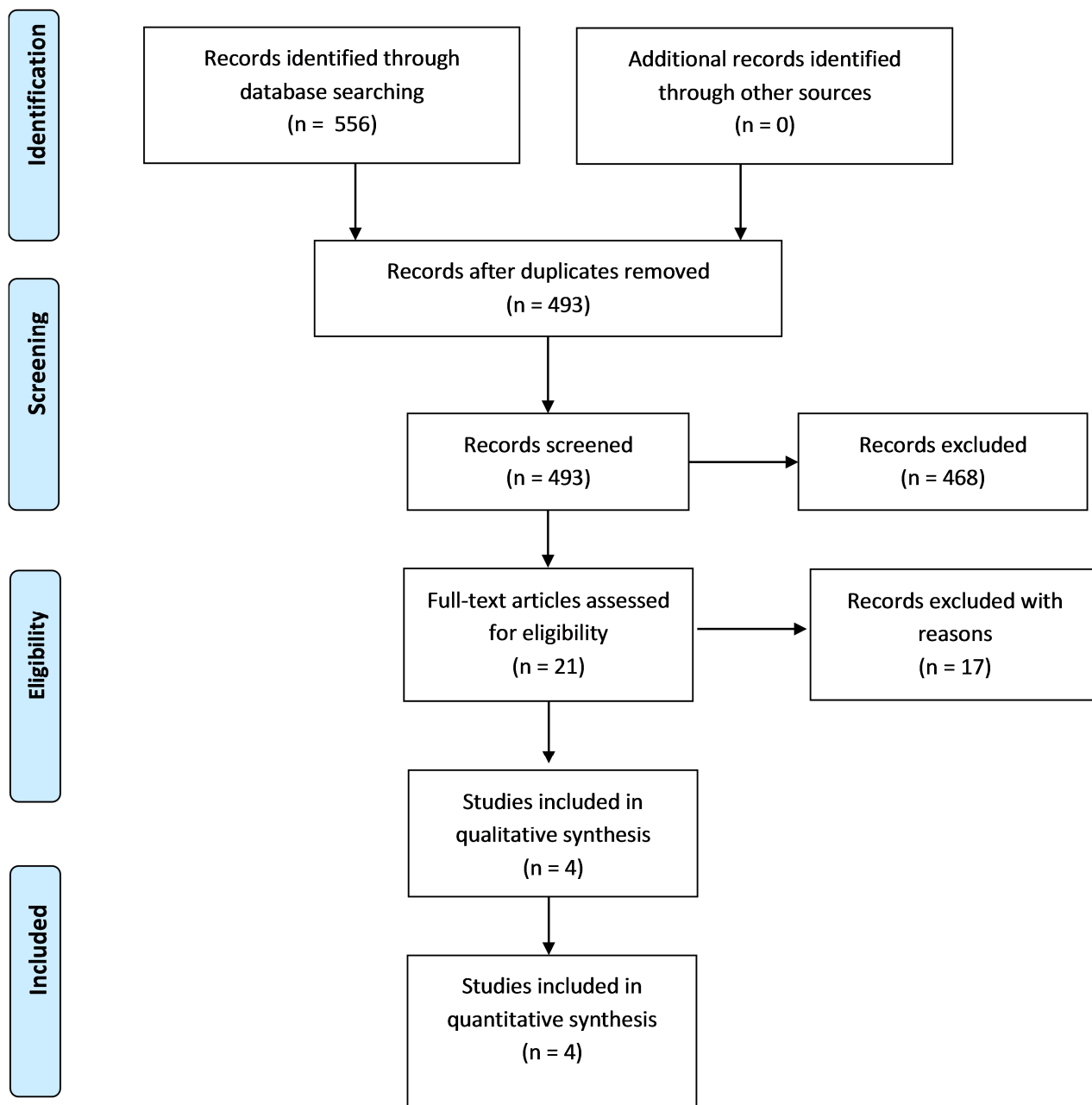
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 (unresectable NEAR/4 'hepatocellular carcinoma'):ti,ab
#3 ('sorafenib'/exp/mj OR 'lenvatinib'/exp/mj) OR sorafenib OR nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate' OR lenvatinib:ti,ab
#4 (#1 AND #2) AND #3

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 3) in the Cochrane Library (searched 19 March 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 ("transarterial radioembolization (TARE)" OR "transarterial radioembolization"):ti,ab,kw
#6 MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees
#7 (Sorafenib OR Nexavar OR "Sorafenib N-Oxide" OR "Sorafenib N Oxide" OR "Sorafenib Tosylate" OR lenvatinib):ti,ab,kw
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 #4 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Mar 2022



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti in classe di Child-Pugh A, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento chirurgico o loco-regionale, il Lenvatinib può essere impiegato al posto di Sorafenib in prima linea di trattamento?



Elenco studi esclusi

1.	Cai, H., Zhang, L., Li, N., Zheng, B., & Liu, M. (2020). Lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 9(8), 553–562.
2.	Casadei-Gardini, A., Scartozzi, M., Tada, T., et al. (2021). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An inverse probability of treatment weighting analysis. <i>Liver International</i> , 41(6), 1389–1397.
3.	Cheon, J., Chon, H. J., Bang, Y., et al. (2020). Real-World Efficacy and Safety of Lenvatinib in Korean Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. <i>Liver Cancer</i> , 9(5), 613–624.
4.	Dipasquale, A., Marinello, A., & Santoro, A. (2021). A Comparison of Lenvatinib versus Sorafenib in the First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Selection Criteria to Guide Physician's Choice in a New Therapeutic Scenario. <i>Journal of Hepatocellular Carcinoma</i> , Volume 8, 241–251.
5.	Hudgens, S., Copher, R., & Meier, G. (2018). Longitudinal Analysis Of Adjusted EQ-5D Utility Score At Baseline, Progression-Free Survival, And Progression For Lenvatinib Versus Sorafenib. <i>Value in Health</i> , 21, S35.
6.	Izumi, Kudo M, Mtomura K, et al. (2021). A multicenter observational study of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in Japan. ASCO Annual Meeting I Abstr. E16118.
7.	Kim s, Kim KH, Kim B, et al. (2021). Lenvatinib is independently associated with the reduced risk of progressive disease when compared with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> .36(5):1317-1325.
8.	Kobayashi, M., Kudo, M., Izumi, N., et al. (2019). Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. <i>Journal of Gastroenterology</i> , 54(6), 558–570.
9.	Kudo, M., Finn, R., Qin, S., Han, K.-H., et al. (2018). A Randomised Phase 3 Trial of Lenvatinib vs. Sorafenib in First-line Treatment of Patients With 1. <i>Lancet</i> , 391((10126)), 1163–1173.
10.	Lencioni R, Kudo M, Finn R, et al. (2018). Independent imaging review (IIR) results in a phase 3 trial of lenvatinib (LEN) versus sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Journal of Clinical Oncology Suppl</i> 345.
11.	Li, X., Wudong, G., & Wang, Y. (2020). Pcn77 Cost Effectiveness Analysis of Lenvatinib for the First-Line Treatment of Individuals With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <i>Value in Health</i> , 23(May), S37.
12.	Mai Q, Chen S, Shi F, et al. (2021). Real-world efficacy and safety of lenvatinib-base therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma in China: A multicenter retrospective analysis. <i>Journal of Clinical Oncology Suppl</i> w16192.
13.	Ogushi, K., Chuma, M., Uojima, H., et al. (2020). Safety and efficacy of lenvatinib treatment in child–pugh a and b patients with unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: a multicenter analysis. <i>Clinical and Experimental Gastroenterology</i> , 13, 385–396.
14.	Peck-Radosajevic M, Goyal L, Strasser S, et al. (2022). A multicenter, observational, phase 4 study (STELLAR) to evaluate the safety and tolerability of lenvatinib (LEN) in patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Journal of Clinical Oncology Suppl</i> TPS485
15.	Personeni, N., Pressiani, T., & Rimassa, L. (2019). <p>Lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: evidence to date</p>. <i>Journal of Hepatocellular Carcinoma</i> , Volume 6, 31–39.
16.	Tremblay G, Copher R, Garib S, et al. (2018). Unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib or sorafenib: A disease modeling study. <i>Journal of Clinical Oncology Suppl</i> e16157.
17.	Tsuchiya K, Kurosaki M, Mmarusawa H, et al. (2019). The efficacy and safety of lenvatinib in patients who did not meet the inclusion criteria of the phase 3 trial (REFLECT trial) in real-world practice in Japan: A nationwide multicenter study in Japan. <i>Journal of Clinical Oncology Suppl</i> e 15629

APPENDICE O
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q16

QUESITO 16

Nei pazienti con cirrosi epatica in B classe Child-Pugh, affetti da HCC in stadio intermedio o avanzato, non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale, è indicato l'utilizzo di sorafenib o lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC avanzato in Child-Pugh B
INTERVENTO:	Sorafenib o Lenvatinib
CONFRONTO:	Migliore terapia di supporto
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Tempo alla progressione; Qualsiasi evento avverso di grado 3/4
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Rimassa, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini, Piscaglia, Trevisani, Conforti, Gardini. ASSENTI: Romanini, Scorsetti, Mega

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>In Occidente, l'epatocarcinoma è diagnosticato, nel 30%-40% dei pazienti, ad uno stadio precoce che consente l'utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi, come la chirurgia (resezione e trapianto) o terapie locoregionali (ablazione con radiofrequenza). Con questi trattamenti si osservano tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 60% o 70% (1). Purtroppo, la malattia che viene diagnosticata ad uno stadio avanzato o che progredisce dopo terapia locoregionale, ha una cattiva prognosi a causa della malattia epatica sottostante e della mancanza di trattamenti efficaci (1-3). La prognosi dipende sia dalle caratteristiche del tumore che dall'insufficienza epatica dovuta alla concomitante cirrosi. L'efficacia del sorafenib per pazienti in classe Child-Pugh A è stata dimostrata negli studi SHARP (4) e Asian Pacific (5); in questi studi solo un esiguo numero di pazienti in classe Child-Pugh B sono stati inclusi in violazione al protocollo di studio. Per il lenvatinib è stata dimostrata l'equivalenza col sorafenib nei pazienti in Child-Pugh A nello studio di non inferiorità REFLECT (6).</p> <p>Sorafenib è una piccola molecola che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e il tasso di apoptosi (7,8). La molecola agisce attraverso l'inibizione delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e l'attività tirosin-chinasica dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGFR-β). (7,8).</p> <p>Lenvatinib è un inibitore multichinasi orale che ha come bersaglio recettori VEGF 1-3, recettori FGF 1-4, recettore PDGF α, RET e KIT (9-11).</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 4 maggio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 207 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 7 studi come potenzialmente eleggibili. 4 sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati quindi inclusi 2 RCTs sorafenib vs best supportive care ed 1 revisione sistematica di studi osservazionali. Nessuno studio su lenvatinib è stato incluso.</p> <p>Il primo RCT è BOOST trial (Daniele 2021) (12). È uno studio iniziato nel 2011 e fallito nella fase di arruolamento perché la casa farmaceutica ha rifiutato di fornire il farmaco gratuitamente; solo 15 centri hanno accettato di partecipare pagando il farmaco. Nel 2014 AIFA ha finanziato lo studio per acquistare il farmaco; il numero di centri aderenti è salito a 36 ma solo 13 hanno arruolato almeno 1 paziente. È stato definitivamente interrotto nel 2017. Lo studio riporta solo analisi descrittive sui 35 pazienti randomizzati. Questi ultimi erano di sesso maschile per l'85% ed avevano un'età mediana di 65 anni.</p> <p>È stata descritta una sopravvivenza mediana di 4.9 mesi nei trattati con Sorafenib rispetto ai 3.5 mesi nei trattati con terapia di supporto. All'interno di questo studio è stata inoltre descritta la qualità di vita: i dati al baseline sono stati raccolti per 9 pazienti nei trattati con terapia di supporto e 12 nel gruppo del sorafenib. Solo 3 e 4 questionari per gruppo sono stati compilati dopo il primo ciclo di trattamento.</p> <p>Il secondo RCT incluso è di fase II - Blanc 2021 (Prodige 21) (13). È uno studio multicentrico che confronta sorafenib vs pravastatin e sorafenib + pravastatin vs migliore terapia di supporto. Per l'analisi di interesse sono stati valutati solo i bracci Sorafenib e migliore terapia di supporto. Lo studio riporta solo analisi descrittive sui 78 pazienti randomizzati. Questi ultimi erano di sesso maschile per il 90% ed avevano un'età mediana di 66 anni.</p> <p>Nello studio è stata descritta una sopravvivenza mediana con sorafenib pari a 3.8 mesi (2.4 - 6.5) rispetto alla sopravvivenza mediana con terapia di supporto pari a 3.5 mesi (2.2-5.4). All'interno di questo studio è stata inoltre descritta la qualità di vita riportando un tempo al peggioramento di 2.1 mesi per i trattati con Sorafenib e 1.8 per i trattati con terapia di supporto.</p> <p>L'ultimo lavoro invece è una revisione sistematica (McNamara 2018) (14) che ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di sorafenib come terapia di prima scelta in pazienti con HCC in stadio avanzato e Child Pugh A o B. Include 30 studi (con differenti trattamenti di controllo o non controllati) di cui 4 RCTs e 26 studi di coorte, incluso GIDEON ed in tutto analizza i dati di 1684 partecipanti con Child-Pugh B e 6820 con Child-Pugh A; età mediana 61 anni, 83% di sesso maschile.</p> <p>In questo lavoro è stata descritta una sopravvivenza mediana dei trattati con Sorafenib pari a 8.8 mesi per Child-Pugh A e 4.6 mesi per Child-Pugh B. Relativamente al Response Rate è stato riportato un OR 0.95 (0.01-5.03) nel confronto Child-Pugh A vs B.</p>	

Di seguito i risultati:

Nello studio BOOST, la sopravvivenza mediana con sorafenib era di 4.9 mesi, con migliore terapia di supporto di 3.5 mesi

Nello studio PRODIGE 21, la sopravvivenza mediana con sorafenib era di 3.8 mesi, con migliore terapia di supporto di 3.5 mesi.

Il tempo mediano alla progressione con sorafenib era di 3.5 mesi, con migliore terapia di supporto di 2.2 mesi.

La sopravvivenza mediana libera da progressione con sorafenib era di 3.3 mesi, con migliore terapia di supporto di 2.5 mesi

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib o lenvatinib				
mortality	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.46 a 1.76)	78 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a	
	32 per 100	29 per 100 (15 a 57)				
progression	Popolazione in studio		RR 1.05 (0.77 a 1.44)	78 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a	
	65 per 100	68 per 100 (50 a 93)				

a. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

Il tempo al peggioramento della qualità della vita misurata con QLQ-C30 e FACT-Hep nello studio PRODIGE 21, con sorafenib era di 2.1 mesi, con migliore terapia di supporto di 1.8 mesi

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dal 2005 fino al 15/04/2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 207 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text sette studi come potenzialmente eleggibili. 4 sono stati esclusi.</p> <p>Sono stati quindi inclusi 2 RCTs sorafenib vs best supportive care ed 1 revisione sistematica di studi osservazionali. Nessuno studio su lenvatinib è stato incluso.</p> <p>Il primo RCT è BOOST trial (Daniele 2021) (12). È uno studio iniziato nel 2011 e fallito nella fase di arruolamento perchè la casa farmaceutica ha rifiutato di fornire il farmaco gratuitamente; solo 15 centri hanno accettato di partecipare pagando il farmaco. Nel 2014 AIFA ha finanziato lo studio per acquistare il farmaco; il numero di centri aderenti è salito a 36 ma solo 13 hanno arruolato almeno 1 paziente. È stato definitivamente interrotto nel 2017. Lo studio riporta solo analisi descrittive sui 35 pazienti randomizzati. Questi ultimi erano di sesso maschile per l'85% ed avevano un'età mediana di 65 anni.</p> <p>È stata descritta una sopravvivenza mediana di 4.9 mesi nei trattati con Sorafenib rispetto ai 3.5 mesi nei trattati con terapia di supporto. All' interno di questo studio è stata inoltre descritta la qualità di vita: i dati al baseline sono stati raccolti per 9 pazienti nei trattati con terapia di supporto e 12 nel gruppo del sorafenib. Solo 3 e 4 questionari per gruppo sono stati compilati dopo il primo ciclo di trattamento.</p> <p>Il secondo RCT incluso è di fase II - Blanc 2021 (Prodige 21) (13). È uno studio multicentrico che confronta sorafenib vs pravastatin e sorafenib + pravastatin vs migliore terapia di supporto. Per l'analisi di interesse sono stati valutati solo i bracci Sorafenib e migliore terapia di supporto. Lo studio riporta solo analisi descrittive sui 78 pazienti randomizzati. Questi ultimi erano di sesso maschile per il 90% ed avevano un'età mediana di 66 anni.</p> <p>Nello studio è stata descritta una sopravvivenza mediana con sorafenib pari a 3.8 mesi (2.4 - 6.5) rispetto alla sopravvivenza mediana con terapia di supporto pari a 3.5 mesi (2.2-5.4). All' interno di questo studio è stata inoltre descritta la qualità di vita riportando un tempo al peggioramento di 2.1 mesi per i trattati con Sorafenib e 1.8 per i trattati con terapia di supporto.</p> <p>L'ultimo lavoro invece è una revisione sistematica (McNamara 2018) (14) che ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di sorafenib come terapia di prima scelta in pazienti con HCC in stadio avanzato e Child Pugh A o B. Include 30 studi (con differenti trattamenti di controllo o non controllati) di cui 4 RCTs e 26 studi di coorte, incluso GIDEON ed in tutto analizza i dati di 1684 partecipanti con Child-Pugh B e 6820 con Child-Pugh A; età mediana 61 anni, 83% di sesso maschile.</p> <p>In questo lavoro è stata descritta una sopravvivenza mediana dei trattati con Sorafenib pari a 8.8 mesi per Child-Pugh A e 4.6 mesi per Child-Pugh B. Relativamente al Response Rate è stato riportato un OR 0.95 (0.01-5.03) nel confronto Child-Pugh A vs B.</p> <p>Di seguito i risultati:</p>	
---	--	--

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con migliore terapia di supporto	Rischio con sorafenib o lenvatinib				
any grade 3-4	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.95 a 1.53)	109 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a	
	62 per 100	74 per 100 (58 a 94)				
<p>a. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p>						
Qualità delle prove						
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Complessivamente, la certezza è stata giudicata bassa . Il livello di certezza è stato abbassato per imprecisione.					
Valori						
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca					

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<p>variabilità</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>È stata quindi presa in considerazione la survey inviata a 151 soggetti con HCC da parte di EPAC. Importanza di esiti desiderabili e indesiderabili (punteggio 1= poco importante, 9= molto importante).</p> <p>Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla Sopravvivenza globale (77.17%), alla Sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla Sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una Qualità di vita accettabile (77.17%). ● Effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti collaterali che limitano la qualità della vita (60.87%) oppure ad un trattamento che limita il funzionamento del fegato in modo permanente (54.35%) 	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		
<p>Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alle determinate pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso dei farmaci sorafenib e lenvatinib.</p> <p>«Lenvima» Gazzetta Ufficiale Confezione: 4 mg - capsula rigida - uso orale - blister (Poliammide/alluminio/PVC/alluminio) - 30 capsule; A.I.C. n. 044200018/E (in base 10); Classe di rimborsabilità: H; Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.874,87; Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 3.094,28;</p> <p>«Nexavar» Gazzetta Ufficiale Confezione: «112 compresse» da 200 mg - A.I.C. n. 037154010 /E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.562,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 5.878,77.</p> <p>SORAFENIB ZENTIVA Gazzetta Ufficiale Confezione: «200 mg compresse rivestite con film» 112x1 compresse in blister divisibile per dose unitaria al-pvc/pe/pvdc - A.I.C. n. 048803011 (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H». Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 2.432,86. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 4.015,20.</p>	
---	---	--

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- È in favore del confronto
- Probabilmente è in favore del confronto
- Non è in favore né del confronto né dell'intervento
- Probabilmente è in favore dell'intervento
- È in favore dell'intervento
- Varia
- Nessuno studio incluso

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Uno studio di costo-efficacia è stato trovato in letteratura.

Zhang 2015, condotto in Cina. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio Asia-Pacific; i dati sui costi sono stati ottenuti dai costi nazionali del Sorafenib. Tasso di sconto 3%. Orizzonte temporale 5 anni. WTP è stata stabilita in 20,301\$/QALY. Analisi di sottogruppo condotta solo su pazienti in classe B di Child-Pugh.

Autore, anno	Paese Prosp.	Trt vs. Ctrl	Incr. costi	Incr. QALY	ICER
Zhang, 2015	China Payer's perspective	(HCC avanzato Child-Pugh B) Sorafenib 800 mg/d for three months	\$15.844,33	0.28	Dominant

In conclusione:

sebbene il trattamento con sorafenib sia associato a un beneficio clinico in termini di sopravvivenza globale ed a una sopravvivenza libera da progressione di malattia prolungata per i pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio avanzato e Child-Pugh B, tale farmaco non è ritenuto un trattamento costo-efficace.

La riduzione del costo, utilizzando SORAFENIB generico potrebbe modificare la valutazione sulla costo-efficacia di di questo trattamento rispetto alla BSC.

Nessuno studio è stato identificato per il trattamento con lenvatinib.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna evidenza ritenuta pertinente è stata individuata in letteratura.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'intervento in oggetto (sorafenib o lenvatinib) probabilmente non abbia impatto in termini di equità, poiché disponibile su tutto il territorio nazionale.</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna evidenza ritenuta pertinente è stata individuata in letteratura.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che il trattamento sia probabilmente accettabile</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 16 aprile 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna evidenza ritenuta pertinente è stata</p>	<p>Il panel ha ritenuto che probabilmente non vi siano problemi di fattibilità</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	individuata in letteratura.	
---	-----------------------------	--

REFERENZE

- 1-Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36.
- 2-Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
- 3-Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-109.
- 4-Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
- 5-Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34
- 6-Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018
- 7-Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:561-74
- 8-Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122: 664–71.
- 9-Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459–65.
- 10-Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
- 11-Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6: 18
- 12-Daniele G, Schettino C, Arenare L, et al. BOOST: a phase 3 trial of sorafenib vs. best supportive care in first line treatment of hepatocellular carcinoma in patients with deteriorated liver function. *Hepatoma Res*. 2021; 7:61
- 13-Blanc JF, Khemissa F, Bronowicki JP, et al. Phase 2 trial comparing sorafenib, pravastatin, their combination or supportive care in HCC with Child-Pugh B cirrhosis. *Hepatol Int*. 2021;15(1):93-104.
- 14-McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma-a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018; 105:1-9.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

	GIUDIZI						
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con HCC in stadio intermedio o avanzato non candidabili a trattamento chirurgico o loco-regionale in stadio Child Pugh B il panel suggerisce di non utilizzare sorafenib o lenvatinib rispetto alla migliore terapia di supporto

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (2005 a 4 maggio 2022)

```
((((((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) ) AND (((("Child-Pugh B"[Title/Abstract]) AND ("Sorafenib"[Mesh]) OR (Sorafenib[Title/Abstract] OR ((("lenvatinib" [Supplementary Concept]) OR (lenvatinib[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))
```

Embase (Embase.com) (2005 a 4 maggio 2022)

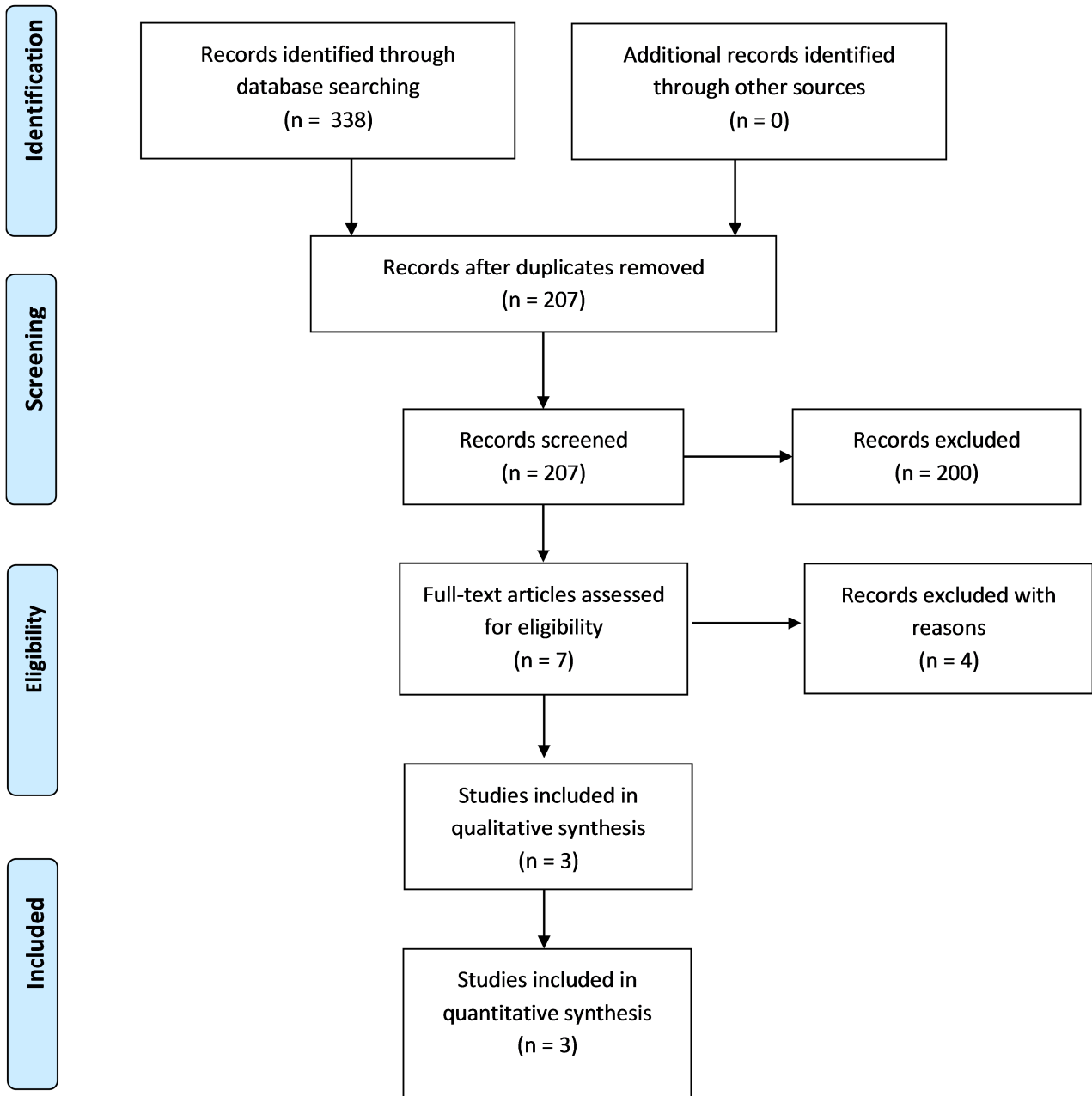
```
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR ('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab  
#2 ('sorafenib'/exp/mj OR (sorafenib OR nexavar:ti,ab)) AND ('lenvatinib'/exp/mj OR (lenvatinib:ti,ab))  
#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2005-2022]/py
```

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 5) in the Cochrane Library (searched 4 maggio 2022)

```
#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees  
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees  
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw  
#4 (Sorafenib OR Nexavar):ti,ab,kw  
#9 #7 OR #8 O  
#10 #6 AND #9
```



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a trattamento loco-regionale, è indicato l'utilizzo di sorafenib o di altri farmaci a bersaglio molecolare per migliorarne la sopravvivenza?



Elenco studi esclusi

1.	Bruix, J., Raoul, J. L., Sherman, M., et al. (2012). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. <i>Journal of Hepatology</i> , 57(4), 821–829.
2.	Cheng, A. L., Guan, Z., Chen, Z., et al. (2012). Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: Subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 48(10), 1452–1465.
3.	Huynh J, Cho M, Kim E, et al. (2021). Post hoc analysis in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who progressed to Child-Pugh B (CPB) liver function in the phase III REFLECT study of lenvatinib (LEN). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(3):syook, 298
4.	Lee, J., Sung, P. S., Yang, H, et al. (2020). A real-world comparative analysis of lenvatinib and sorafenib as a salvage therapy for transarterial treatments in unresectable HCC. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 9(12), 1–12.

APPENDICE P
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q17

QUESITO 17

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con sorafenib, è indicato il trattamento di seconda linea con regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC in progressione durante il trattamento con Sorafenib
INTERVENTO:	Regorafenib
CONFRONTO:	placebo
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da progressione; Tempo alla progressione; Tasso di risposte; Tasso di controllo della malattia; Qualità della vita; Drop out per evento avverso; Drop out per evento avverso correlato al trattamento; Eventi avversi seri; Eventi avversi seri correlati al trattamento; Eventi avversi di grado 3/4; Eventi avversi di grado 3/4 correlati al trattamento; Tossicità cutanea di grado 3/4; Diarrea; Astenia di grado 3/4; Ipertensione di grado 3/4;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Rimassa, Trevisani, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Piscaglia Assenti: Dionisi, Cabibbo, Viganò, Cillo

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Negli studi su farmaci di seconda linea pazienti in progressione durante la terapia con Sorafenib, la sopravvivenza globale nel gruppo placebo è di circa 8 mesi (1-4). I pazienti in progressione dopo una o due linee di terapia sistemica necessitano di trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto</p> <p>La migliore terapia di supporto (BSC) è per definizione un trattamento somministrato con l'intento di ottenere una sopravvivenza eguale o più lunga di quella ottenibile con terapia invasive coniugata con la migliore qualità di vita. Lo scopo della BSC non è, però, il prolungamento della sopravvivenza ma la qualità globale di vita del paziente, anche se una BSC ben eseguita è in grado di migliorare sensibilmente la sopravvivenza pur non essendo questo il suo scopo. È necessario, perciò, individuare per questi pazienti trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza.</p> <p>L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon profilo di sicurezza in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari (5).</p> <p>Regorafenib è un inibitore multichinasico per via orale che blocca l'attività di proteine chinasi coinvolte nell'angiogenesi, oncogenesi, metastasi e immunità tumorale. Ha un profilo di bersaglio molecolare distinto e ha un'attività farmacologica più potente di Sorafenib negli studi preclinici (6-8)</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 159 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 21 studi come potenzialmente eleggibili. 20 sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è (9) multicentrico con 573 pazienti randomizzati a Regorafenib o placebo; età media 63 anni, 88% maschi, Child Pugh A: 97.5%, BCLC stadio C: 87.5%.</p> <p>Tra i pazienti inclusi nello studio, il 28.5% aveva invasione vascolare, il 73% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con Sorafenib era di 7.8 mesi; il tempo mediano all'interruzione della terapia era di 1,4 mesi.</p> <p>La durata mediana del trattamento con Regorafenib era di 3,6 mesi. Infine, il follow up mediano era di sette mesi.</p> <table border="1" data-bbox="369 742 1792 1396"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con regorafenib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival (OS) follow up: mediana 7 mesi</td> <td>High</td> <td></td> <td rowspan="2">HR 0.63 (0.50 a 0.79) [Morte]</td> <td rowspan="2">573 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>72 per 100</td> <td>81 per 100 (77 a 85)</td> </tr> <tr> <td>Progression-free survival (PFS) follow up: mediana 7 mesi</td> <td>Moderate</td> <td></td> <td rowspan="2">HR 0.43 (0.35 a 0.52) [Morte o progressione]</td> <td rowspan="2">573 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>68 per 100</td> <td>85 per 100 (82 a 87)</td> </tr> <tr> <td>Time to progression (TTP) follow up: mediana 7 mesi</td> <td>Moderate</td> <td></td> <td rowspan="2">HR 0.41 (0.34 a 0.51) [Progressione]</td> <td rowspan="2">573 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>63 per 100</td> <td>83 per 100 (79 a 85)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con regorafenib	Overall Survival (OS) follow up: mediana 7 mesi	High		HR 0.63 (0.50 a 0.79) [Morte]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a			72 per 100	81 per 100 (77 a 85)	Progression-free survival (PFS) follow up: mediana 7 mesi	Moderate		HR 0.43 (0.35 a 0.52) [Morte o progressione]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a			68 per 100	85 per 100 (82 a 87)	Time to progression (TTP) follow up: mediana 7 mesi	Moderate		HR 0.41 (0.34 a 0.51) [Progressione]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a			63 per 100	83 per 100 (79 a 85)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																															
	Rischio con placebo	Rischio con regorafenib																																							
Overall Survival (OS) follow up: mediana 7 mesi	High		HR 0.63 (0.50 a 0.79) [Morte]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																				
	72 per 100	81 per 100 (77 a 85)																																							
Progression-free survival (PFS) follow up: mediana 7 mesi	Moderate		HR 0.43 (0.35 a 0.52) [Morte o progressione]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																				
	68 per 100	85 per 100 (82 a 87)																																							
Time to progression (TTP) follow up: mediana 7 mesi	Moderate		HR 0.41 (0.34 a 0.51) [Progressione]	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																				
	63 per 100	83 per 100 (79 a 85)																																							

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	Response rate valutato con: complete and partial response follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 2.56 (1.22 a 5.36)	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	4 per 100	11 per 100 (5 a 22)					
	Disease control rate valutato con: stable disease follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 1.70 (1.36 a 2.13)	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	32 per 100	54 per 100 (43 a 68)					
Quality fo Life valutato con: EQ-5D change from baseline follow up: mediana 7 mesi	La media quality fo Life era 0	MD 0.01 inferiore (0.03 inferiore a 0.01 maggiore)	-	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta		
QoL valutato con: FACT-G change from baseline follow up: mediana 7 mesi	La media qoL era 0	MD 1.41 inferiore (3.09 inferiore a 1.27 maggiore)	-	573 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta		
<p>1. Bruix J, Qin S Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled , phase 3 trial. Lancet; 2017.</p> <p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per attrition bias dovuto a una più alta percentuale di pazienti censorizzati nel braccio di intervento rispetto a quello di controllo</p> <p>b. Abbassata di un livello la certezza delle prove per imprecisione: OIS non raggiunta</p>							
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 159 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 21 studi come potenzialmente eleggibili. 20 sono stati esclusi.

L'unico studio incluso è (9) multicentrico con 573 pazienti randomizzati a Regorafenib o placebo; età media 63 anni, 88% maschi, Child Pugh A: 97.5%, BCLC stadio C: 87.5%.

Tra i pazienti inclusi nello studio, il 28.5% aveva invasione vascolare, il 73% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con Sorafenib era di 7.8 mesi; il tempo mediano all'interruzione della terapia era di 1,4 mesi

La durata mediana del trattamento con Regorafenib era di 3,6 mesi. Infine, il follow up mediano era di sette mesi.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con placebo	Rischio con regorafenib				
Drop out any AE follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 1.30 (0.92 a 1.82)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	19 per 100	25 per 100 (18 a 35)				
Drop out due to AE treatment related follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 2.88 (1.31 a 6.31)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	4 per 100	10 per 100 (5 a 23)				
Any SAE follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.91 a 1.30)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	47 per 100	51 per 100 (42 a 61)				
SAEs treatment related follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 4.03 (1.61 a 10.05)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	3 per 100	10 per 100 (4 a 26)				
Any AE grade III-IV	Popolazione in studio		RR 1.71	567	⊕⊕⊕⊕	

I dati preliminari dello studio osservazionale di fase IV REFINE (NCT 03289273) riportano i dati di sicurezza del regorafenib dei primi 500 pazienti arruolati (Granito 2021). Il regorafenib è stato utilizzato come trattamento di seconda e terza linea in pazienti che non hanno risposto al sorafenib. Gli eventi avversi di ogni grado più frequenti erano la "hand foot skin reaction" (30%), la diarrea (21%) e la riduzione di appetito (14%).

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

follow up: mediana 7 mesi	39 per 100	66 per 100 (55 a 80)	(1.41 a 2.07)	(1 RCT) ¹	Alta	
AE grade III-IV treatment related follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 3.02 (2.16 a 4.20)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	17 per 100	50 per 100 (36 a 70)				
Skin toxicities grade 3/4 valutato con: Hand-foot skin reaction follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 24.25 (3.37 a 174.46)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	1 per 100	13 per 100 (2 a 90)				
Diarrhea any grade follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 2.76 (1.93 a 3.94)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	15 per 100	41 per 100 (29 a 59)				
Astenia grade 3/4 valutato con: Fatigue follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 1.95 (0.95 a 3.98)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	5 per 100	9 per 100 (4 a 19)				
Hypertension grade 3/4 follow up: mediana 7 mesi	Popolazione in studio		RR 3.27 (1.65 a 6.46)	567 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	5 per 100	15 per 100 (8 a 30)				
<p>1. Bruix J, Qin S Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 2017.</p> <p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per imprecisione: OIS non raggiunta b. Abbassata di due livelli la certezza delle prove per imprecisione: meno di 200 eventi</p>						

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle evidenze derivanti dallo studio RESORCE è stata giudicata nel complesso MODERATA, La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione e rischio di bias.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti sia probabilmente a favore dell'intervento (utilizzo di regorafenib) in quanto i pazienti attribuiscono maggior valore agli effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderabili</p>	
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento alla determina AIFA del 3 settembre 2018 pubblicata in Gazzetta Ufficiale.</p> <p>Il medicinale CYRAMZA nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:</p> <p>Confezioni:</p> <p>10 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione, uso endovenoso, flaconcino (vetro) 10 ml, 1 flaconcino - A.I.C. n.043797012 (in base 10) 19SLJN (in base 32)</p> <p>Classe di rimborsabilità: H Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 600,00 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 990,24</p> <p>10 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione, uso endovenoso, flaconcino (vetro) 50 ml, 1 flaconcino - A.I.C. n.043797036 (in base 10) 19SLKD (in base 32)</p> <p>Classe di rimborsabilità: H Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 3.000,00 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 4.951,20</p>	
<h3>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</h3> <p>Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	
<p>Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ● Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Due studi di costo-efficacia, miranti a confrontare il rapporto costo-efficacia di regorafenib per pazienti con carcinoma epatocellulare in progressione dopo trattamento di prima linea con sorafenib, sono stati trovati in letteratura.</p> <p>Lo studio di Neehar 2017 ha costruito un modello di simulazione Markov di pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile e cirrosi Child-Pugh A che hanno ricevuto un trattamento con regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto.</p> <p>Gli input del modello per l'efficacia di regorafenib e i tassi di eventi avversi nei pazienti con carcinoma epatocellulare sono stati basati su studi clinici pubblicati</p> <p>Gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) sono stati calcolati insieme al rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) della terapia con regorafenib.</p> <p>Regorafenib ha fornito un aumento di 0,18 QALY a un costo di \$ 47.112. L'ICER per regorafenib, rispetto alla migliore terapia di supporto, è stato di \$ 224.362. Nelle analisi di sensibilità a una via, non vi erano scenari in cui regorafenib fosse conveniente. Nell'analisi della soglia di costo, regorafenib dovrebbe avere un prezzo pari o inferiore a \$ 67 per pillola per essere conveniente a un ICER di \$ 100.000.</p>	<p>Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia. Il panel ritiene che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti con costi e WTP espressi in dollari</p>

TABLE 2. Cost Effectiveness of Regorafenib in the Base-Case Scenario

Variable	Costs	QALYs	ICER
Best supportive care	\$7408	0.63	
Regorafenib	\$47,112	0.81	\$224,362

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-years.

Lo studio di Shlomaï 2018 ha costruito un modello di simulazione Markov che incorpora risultati sulla salute dei pazienti, misurati in anni di vita e anni di vita aggiustati per la qualità (QALY).

I costi dei farmaci sono basati sui prezzi scontati del 2017. La robustezza del modello è stata convalidata da analisi di sensibilità probabilistica mediante simulazioni Monte Carlo.

L'uso di regorafenib si traduce in un guadagno di 19,76 settimane di vita (0,38 anni di vita) rispetto al placebo. Se aggiustato per la qualità della vita, l'uso di regorafenib ha prodotto un aumento della qualità di 0,25 anni di vita (QALY). Il rapporto costo-efficacia incrementale di regorafenib rispetto alla migliore terapia di supporto è compreso tra \$ 201.797 e \$ 268.506 per QALY.

Strategy	Total Incremental Cost (\$) per patient	LY	Incremental LY	QALY	Incremental QALY	ICER (S/QALY)
Placebo		0.92		0.63		
Regorafenib (120mg)	50,022	1.30	0.38	0.88	0.25	201,797
Regorafenib (144mg)	60,003	1.30	0.38	0.88	0.25	242,063
Regorafenib (160mg)	66,558	1.30	0.38	0.88	0.25	268,506

Conclusioni
 Dalla analisi delle evidenze relative ai costi ed al costo efficacia, risultano attualmente evidenze che non possono essere considerate applicabili al contesto italiano.

- Regorafenib non è conveniente come trattamento di seconda linea nel trattamento dell'HCC, con un aumento marginale dei QALY.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto probabilmente nullo l'impatto dell'intervento sull'equità in quanto il farmaco è accessibile su tutto il territorio nazionale</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto probabilmente accettabile l'intervento per i key stakeholders</p>
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 67 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto fattibile l'intervento in quanto il farmaco è accessibile su tutto il territorio nazionale</p>

REFERENZE

- 1-Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509–16.
- 2-Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57–67.
- 3-Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859–70.
- 4-Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo BY, et al. Phase III randomized study of second-line ADI-peg 20 (A) plus best supportive care versus placebo (P) plus best supportive care in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2016; 34: abstr 4017.
- 5-Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braiteh F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):528-534. doi: 10.1093/annonc/mdw651. PMID: 28426123; PMCID: PMC5391701.
- 6-Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245–55.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

7-Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. Mol Cancer Ther 2013; 12: 1322–31.

8-Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64: 7099–109.

9-Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10064):56-66.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib, il panel suggerisce di utilizzare Regorafenib in aggiunta alla terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 14 febbraio 2022)

((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND ("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar[Title/Abstract] OR "Sorafenib N-Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib N Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib Tosylate"[Title/Abstract] OR sorafenib[Title/Abstract]) AND (((("regorafenib" [Supplementary Concept]) OR (Stivarga[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (1974 a 14 febbraio 2022)

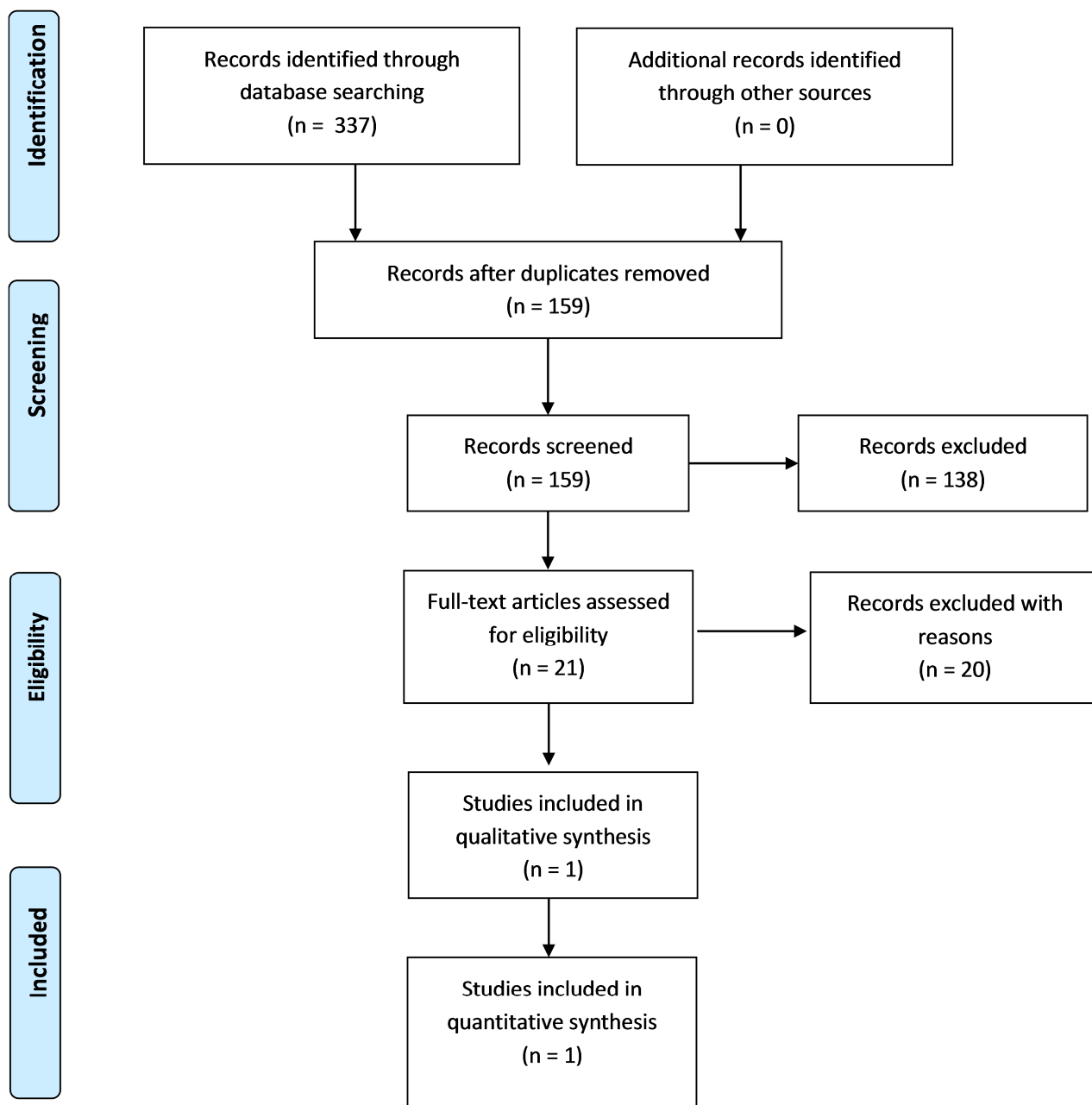
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR ('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'sorafenib'/exp/mj
#3 nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate' OR sorafenib:ti,ab
#4 #2 OR #3
#5 'regorafenib'/exp/mj
#6 stivarga OR regorafeniv:ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #1 AND #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 2) in the Cochrane Library (searched 14 febbraio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 (regorafenib OR Stivarga):ti,ab,kw
#6 #4 AND #5



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti in classe di Child-Pugh A, affetti da HCC in progressione durante terapia con Sorafenib, è indicato il trattamento di seconda linea con Regorafenib per migliorarne la sopravvivenza?



Elenco studi esclusi:

1.	An, L., Liao, H., & Yuan, K. (2021). Efficacy and Safety of Second-line Treatments in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma after Sorafenib Failure: A Meta-analysis. <i>Journal of Clinical and Translational Hepatology</i> , 9(6), 868–877.
2.	Bakouny, Z., Assi, T., El Rassy, E., & Nasr, F. (2019). Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> , 53(4), 251–261.
3.	Bruix, J., Finn, R. S., Kudo, M., Llovet, J. M., Qin, S., Le Berre, M. A., Wagner, A., & Cheng, A. L. (2014). RESORCE: an ongoing randomized, double-blind, phase III trial of regorafenib (REG) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib (SOR). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 32(15).
4.	Bruix, J., Huang, L., Nakajima, K., et al. (2018). Time to progression (TTP) and response rate (RR) are not reliable surrogate endpoints for overall survival (OS) in hepatocellular carcinoma (HCC): an analysis from the phase 3 RESORCE trial. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> , 68, 169A–169A.
5.	Bruix, J., Merle, P., Granito, A., et al. (2016). Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. <i>Annals of Oncology</i> , 27, ii140–ii141.
6.	Bruix, J., Merle, P., Granito, A., et al. (2016). Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. <i>Annals of Oncology</i> , 27, vi564–vi564.
7.	Bruix, J., Merle, P., Granito, A., et al. (2016). LBA-03 Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. <i>Annals of Oncology</i> , 27, ii140–ii140.
8.	Bruix, J., Merle, P., Granito, A., et al. (2017). Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. <i>Annals of Oncology</i> , 28, iii140–iii140.
9.	Bruix, J., Tak, W.-Y., Gasbarrini, A., et al. (2013). Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. <i>European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)</i> , 49(16), 3412–3419.
10.	Chen, J., Wang, J., & Xie, F. (2021). Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. <i>Medicine</i> , 100(38), e27013–e27013.
11.	Delos Santos, S., Udayakumar, S., Nguyen, A., et al. (2020). A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. <i>Current Oncology (Toronto, Ont.)</i> , 27(6), 300–306.
12.	Facciorusso, A., Abd El Aziz, M. A., & Sacco, R. (2020). Efficacy of regorafenib in hepatocellular carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancers</i> , 12(1).
13.	Han, G., Merle, P., Granito, A., et al. (2018). Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment. <i>Journal of Vascular and Interventional Radiology</i> , 29(4), S162–S163.
14.	Hsu, P.-Y., Cheng, T.-S., Liang, P.-C., et al. (2021). Regorafenib for taiwanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma that progressed on sorafenib treatment. <i>Hepatology</i> , 74, 666A–667A.
15.	Kelley, R. K., Mollon, P., Blanc, J., et al. (2020). Comparative efficacy of cabozantinib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Tumori</i> , 106(2), 46–47.
16.	Lee, M.-J., Chang, S. W., Lee, H. S., et al. (2019). Multicenter retrospective analysis of the efficacy of regorafenib after progression on sorafenib with hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology</i> V70 Suppl.1 2019, 70, 239A–240A.
17.	Shlomai, A., Leshno, M., & Goldstein, D. A. (2018). Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib-A cost-effectiveness analysis. <i>Plos One</i> , 13(11), e0207132–e0207132.
18.	Solimando, A. G., Susca, N., Argentiero, A., et al. (2021). Second-line treatments for Advanced

	Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>Clinical and Experimental Medicine</i> . 22(1): 65–74.
19.	Waldschmidt, D., Granito, A., Merle, P., et al. (2019). Overall Survival (OS) Update: 2-year follow-up from the phase-3 RESORCE trial of Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on Sorafenib. <i>Zeitschrift Fur Gastroenterologie</i> , 57(9), e265--e265-.
20.	Yoo, C., Park, J.-W., Kim, Y. J., et al. (2018). Efficacy and safety of regorafenib after progression on sorafenib in practice of Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). <i>Liver Cancer</i> , 7, 166.

APPENDICE Q
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q18

QUESITO 18

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, in progressione durante il trattamento o intolleranti al sorafenib, e anche dopo un'eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con cabozantinib (in seconda o terza linea) rispetto alla migliore terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con HCC avanzato o in progressione, Child-pugh A e precedentemente trattati con Sorafenib
INTERVENTO:	Cabozantinib in II or III line
CONFRONTO:	Placebo
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da progressione; Tasso di risposte oggettive; Tasso di malattia stabile; Drop out per evento avverso; Drop out per evento avverso correlato al trattamento; Eventi avversi seri; Eventi avversi di grado 3/4; Hand and foot sindrome di grado 3/4; Diarrea di grado 3/4; Ipertensione di grado 3/4; Aumento del valore di AST di grado 3/4; Aumento del valore di ALT.
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Rimassa, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Piscaglia Assenti: Dionisi, Cabibbo, Viganò, Cillo

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>I pazienti in progressione dopo una o due linee di terapia sistemica necessitano di trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto.</p> <p>La migliore terapia di supporto (BSC) rappresenta un supporto personalizzato atto ad ottenere una sopravvivenza eguale ad una terapia attiva coniugata con la migliore qualità di vita. L'obiettivo principale della BSC è la qualità di vita, sebbene una BSC ben eseguita possa prolungare la sopravvivenza.</p> <p>L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon profilo di sicurezze in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari (1).</p> <p>Cabozantinib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca efficacemente diverse protein-chinasi, in particolare è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (RTK, receptor tyrosine kinases) coinvolti nella crescita del tumore e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica del tumore. Cabozantinib è stato valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed è stato individuato come un inibitore di MET (proteina recettore per il fattore di crescita epatocitico) e dei recettori di VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) (1).</p>	

Il confronto quindi con la miglior terapia di supporto potrebbe portare a benefici in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 156 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 14 studi come potenzialmente eleggibili. 13 sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è (1) CELESTIAL.</p> <p>È un RCT multicentrico con 707 pazienti randomizzati a Cabozantinib o placebo; età media 64 anni, 83% maschi, Child-Pugh A: 98%, BCLC stadio C: 90%.</p> <p>Tra i pazienti inclusi nello studio, il 29.3% aveva invasione vascolare, il 78% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con sorafenib era di 5 mesi; il tempo mediano all'interruzione della terapia era di 1,3 mesi</p> <p>La durata mediana del trattamento con Cabozantinib era di 3,8 mesi. Infine, il follow up mediano era di dieci mesi.</p> <table border="1" data-bbox="434 810 1659 1398"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commen ti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con cabozantinib in II or III line</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival (OS) follow up: mediana 10 mesi</td> <td>High 71 per 100</td> <td>77 per 100 (72 a 80)</td> <td>HR 0.76 (0.63 a 0.92) [Morte]</td> <td>707 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival (PFS) follow up: mediana 10 mesi</td> <td>High 87 per 100</td> <td>94 per 100 (93 a 95)</td> <td>HR 0.44 (0.36 a 0.52) [Morte o progressione]</td> <td>707 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objective response rate</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 2.02</td> <td>707</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commen ti	Rischio con placebo	Rischio con cabozantinib in II or III line	Overall survival (OS) follow up: mediana 10 mesi	High 71 per 100	77 per 100 (72 a 80)	HR 0.76 (0.63 a 0.92) [Morte]	707 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		Progression free survival (PFS) follow up: mediana 10 mesi	High 87 per 100	94 per 100 (93 a 95)	HR 0.44 (0.36 a 0.52) [Morte o progressione]	707 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		Objective response rate	Popolazione in studio		RR 2.02	707	⊕⊕⊕○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commen ti																						
	Rischio con placebo	Rischio con cabozantinib in II or III line																														
Overall survival (OS) follow up: mediana 10 mesi	High 71 per 100	77 per 100 (72 a 80)	HR 0.76 (0.63 a 0.92) [Morte]	707 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																											
Progression free survival (PFS) follow up: mediana 10 mesi	High 87 per 100	94 per 100 (93 a 95)	HR 0.44 (0.36 a 0.52) [Morte o progressione]	707 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																											
Objective response rate	Popolazione in studio		RR 2.02	707	⊕⊕⊕○																											

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	(ORR) valutato con: complete or partial response follow up: mediana 10 mesi	0 per 100	1 per 100 (0 a 8)	(0.23 a 17.90)	(1 RCT) ¹	Moderata ^b	
	Stable disease follow up: mediana 10 mesi	Popolazione in studio		RR 1.82 (1.50 a 2.21)	708 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	33 per 100	60 per 100 (49 a 73)					
<p>1. Abou-Alfa G, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. 2018; N Engl J Med.</p> <p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per attrition bias a causa della maggior percentuale di pazienti censorizzati del braccio di trattamento rispetto a quello di controllo</p> <p>b. downgraded one level for imprecision: OIS not met</p>							

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 156 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 14 studi come potenzialmente eleggibili. 13 sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è (1) CELESTIAL.</p> <p>È un RCT multicentrico con 707 pazienti randomizzati a Cabozantinib o placebo; età media 64 anni, 83% maschi, Child-Pugh A: 98%, BCLC stadio C: 90%.</p> <p>Tra i pazienti inclusi nello studio, il 29.3% aveva invasione vascolare, il 78% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con sorafenib era di 5 mesi; il tempo mediano all'interruzione della terapia era di 1,3 mesi</p>	<p>Una serie di casi di 88 pazienti reclutati in 11 centri in Svizzera, Austria, Germania (Finkelmeier 2021) riporta di dati di sicurezza del cabozantinib utilizzato come trattamento di seconda o terza linea. Gli eventi avversi più frequente di grado ≥ 3 sono stati la diarrea (8.8%) e l'astenia (4.4%). Lo studio non riporta casi di interruzione del trattamento dovuti ad eventi avversi.</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

La durata mediana del trattamento con Cabozantinib era di 3,8 mesi. Infine, il follow up mediano era di dieci mesi.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with cabozantinib in II or III line				
Drop out any AE follow-up: median 10 months	Study population		RR 4.77 (2.62 to 8.70)	605 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
	5 per 100	25 per 100 (14 to 45)				
Drop out due to AEs treatment related follow-up: median 10 months	Study population		RR 5.51 (2.58 to 11.76)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
	3 per 100	16 per 100 (8 to 35)				
Any SAE follow-up: median 10 months	Study population		RR 1.36 (1.12 to 1.64)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
	37 per 100	50 per 100 (41 to 60)				
Any AE grade III-IV follow-up: median 10 months	Study population		RR 1.86 (1.56 to 2.31)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
	36 per 100	67 per 100 (57 to 84)				
Hand and foot syndrome - grade 3-4 assessed with: NCI-CTCAE version 4.0	Study population		RR 80.20 (4.99 to 1287.60)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
	5 per 100	100 per 100 (25 to 100)				
Diarrhea - Grade 3-4	Study population		RR 5.84	704	⊕⊕○○	

Una serie di casi di 96 pazienti reclutati in 15 centri italiani (Tovoli 2021) riporta una frequenza di qualunque evento avverso di grado III-IV del 42.7%. Gli eventi avversi più frequenti erano l'astenia (6.3%), la "hand foot skin reaction" (6.3%), un aumento dell' alaninoaminotransferasi (6.3%) e l'ipertensione (4.2%)

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	assessed with: NCI-CTCAE VER. 4.0	2 per 100	10 per 100 (4 to 27)	(2.13 to 16.02)	(1 RCT)	Low ^b	
	Hypertension - grade 3-4 assessed with: NCI-CTCAE VER. 4.0	Study population		RR 9.39 (3.47 to 25.37)	704 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b	
		2 per 100	16 per 100 (6 to 43)				
	Increase in aspartate aminotrasferase level - grade 3-4 assessed with: NCI-CTCAE ver.4.0	Study population		RR 1.74 (1.02 to 2.98)	704 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^b	
		7 per 100	12 per 100 (7 to 20)				
	Increase in alanine aminotrasferase level assessed with: NCI-CTCAE ver.4.0	Study population		RR 2.33 (0.90 to 6.06)	704 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	
		2 per 100	5 per 100 (2 to 13)				
<p>a. Abbassata di un livello la certezza delle prove per imprecisione: OIS non raggiunta b. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi</p>							
Qualità delle prove							
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è MODERATA se si considera la certezza inferiore fra tutti gli esiti di importanza critica considerati. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione e rischio di bias.</p>	
<h3>Valori</h3>		
<p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
<h3>Bilancio degli effetti</h3>		
<p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio degli effetti sia probabilmente a favore dell'intervento (utilizzo di cabozantinib) in quanto i pazienti attribuiscono maggior valore agli effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderabili.</p>	
<h3>Risorse necessarie</h3> <p>Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 38 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso. Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alla determina AIFA del 1° luglio 2020 pubblicata in Gazzetta Ufficiale.</p> <p>Le nuove indicazioni terapeutiche del medicinale CABOMETYX (cabozantinib): «Carcinoma epatocellulare (HCC) "Cabometyx" e' indicato come monoterapia per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) negli adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib.» sono rimborsate come segue:</p> <p>Confezione: «20 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (hdpe)» 30 compresse - A.I.C. n. 045106022/E (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H». Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 6.450. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 10.645,08.</p> <p>Confezione: «40 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (hdpe)» 30 compresse - A.I.C. n. 045106046/E (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H». Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 6.450. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 10.645,08.</p> <p>Confezione: «60 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (hdpe)» 30 compresse - A.I.C. n. 045106061/E (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H». Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 6.450. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 10.645,08.</p>	
<h3>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</h3> <p>Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>																																																																			
<h3>Costo-efficacia</h3> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>																																																																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ● Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022. La strategia di ricerca ha identificato 38 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Quattro studi di costo-efficacia sono stati inclusi.</p> <p>In tabella 1 sono riportati i risultati di costo-efficacia dei singoli studi.</p> <table border="1" data-bbox="432 794 1648 1356"> <thead> <tr> <th>Autore, anno</th> <th>paese</th> <th>Prosp.</th> <th>Trt</th> <th>cost</th> <th>Incr. cost</th> <th>LY</th> <th>Incr. LY</th> <th>QALY</th> <th>Incr. QALY</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shlomai, 2019</td> <td>USA</td> <td>Terzo pagatore</td> <td>Cabozantinib 60mg/d</td> <td>76,407 USD</td> <td>76,406 USD</td> <td>1.23</td> <td>0.23</td> <td>0.86</td> <td>0.16</td> <td>469,375 USD</td> </tr> <tr> <td>Shlomai, 2019</td> <td>USA</td> <td>Terzo pagatore</td> <td>Cabozantinib 36mg/d</td> <td>47,614 USD</td> <td>47,613 USD</td> <td>1.23</td> <td>0.23</td> <td>0.86</td> <td>0.16</td> <td>292,496 USD</td> </tr> <tr> <td>Liao, 2019</td> <td>USA</td> <td>Terzo pagatore</td> <td>Cabozantinib</td> <td>111,726 USD</td> <td>108,521 USD</td> <td></td> <td></td> <td>0.61</td> <td>0.13</td> <td>833,497 USD</td> </tr> <tr> <td>Liao, 2019</td> <td>UK</td> <td>Terzo pagatore</td> <td>Cabozantinib</td> <td>40,135 USD</td> <td>39,604 USD</td> <td></td> <td></td> <td>0.61</td> <td>0.13</td> <td>304,177 USD</td> </tr> <tr> <td>Liao, 2019</td> <td>China</td> <td>Terzo pagatore</td> <td>Cabozantinib</td> <td>20,848 USD</td> <td>20,368 USD</td> <td></td> <td></td> <td>0.61</td> <td>0.13</td> <td>156,437 USD</td> </tr> </tbody> </table>	Autore, anno	paese	Prosp.	Trt	cost	Incr. cost	LY	Incr. LY	QALY	Incr. QALY	ICER	Shlomai, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib 60mg/d	76,407 USD	76,406 USD	1.23	0.23	0.86	0.16	469,375 USD	Shlomai, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib 36mg/d	47,614 USD	47,613 USD	1.23	0.23	0.86	0.16	292,496 USD	Liao, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib	111,726 USD	108,521 USD			0.61	0.13	833,497 USD	Liao, 2019	UK	Terzo pagatore	Cabozantinib	40,135 USD	39,604 USD			0.61	0.13	304,177 USD	Liao, 2019	China	Terzo pagatore	Cabozantinib	20,848 USD	20,368 USD			0.61	0.13	156,437 USD	<p>Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia. Il panel ritiene che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti e in Cina</p>
Autore, anno	paese	Prosp.	Trt	cost	Incr. cost	LY	Incr. LY	QALY	Incr. QALY	ICER																																																										
Shlomai, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib 60mg/d	76,407 USD	76,406 USD	1.23	0.23	0.86	0.16	469,375 USD																																																										
Shlomai, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib 36mg/d	47,614 USD	47,613 USD	1.23	0.23	0.86	0.16	292,496 USD																																																										
Liao, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib	111,726 USD	108,521 USD			0.61	0.13	833,497 USD																																																										
Liao, 2019	UK	Terzo pagatore	Cabozantinib	40,135 USD	39,604 USD			0.61	0.13	304,177 USD																																																										
Liao, 2019	China	Terzo pagatore	Cabozantinib	20,848 USD	20,368 USD			0.61	0.13	156,437 USD																																																										

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Soto-Perez-de-Celis, 2019	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib 60mg/d	109,596 USD	303,716 USD	1.16	0.23	0.75	0.067	1,040,675 USD
Sieg, 2020	USA	Terzo pagatore	Cabozantinib	177,496 USD	972,049 USD		0.18		0.15	1,189,706 USD
Sieg, 2020	Germania	Terzo pagatore	Cabozantinib	56,621 USD	306,778 USD		0.18		0.15	375,470 USD

Dalla analisi delle evidenze relative ai costi ed al costo efficacia, risultano attualmente evidenze che non possono essere considerate applicabili al contesto italiano.

In conclusione:
sebbene cabozantinib sia associato a una sopravvivenza prolungata per i pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale in progressione o intolleranti a trattamento con sorafenib, non è un trattamento costo-efficace dal punto di vista del terzo pagatore.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto probabilmente nulla l'impatto dell'intervento sull'equità in quanto il farmaco è accessibile su tutto il territorio nazionale</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti</p>	<p>Il panel ha ritenuto probabilmente accettabile l'intervento</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 97 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto fattibile l'intervento in quanto il farmaco è accessibile su tutto il territorio nazionale</p>

REFERENZE

1-Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braiteh F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. Ann Oncol. 2017 Mar 1;28(3):528-534.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per pazienti in classe A di Child-Pugh e affetti da HCC in progressione durante terapia con sorafenib, il panel suggerisce di utilizzare Cabozantinib in aggiunta a terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 14 febbraio 2022)

((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma*"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*"[Title/Abstract]))) OR ((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND ("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar[Title/Abstract] OR "Sorafenib N-Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib N Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib Tosylate"[Title/Abstract] OR sorafenib[Title/Abstract]) AND ("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (Cometriq[Title/Abstract] OR cabozantinib[Title/Abstract]) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (1974 a 14 febbraio 2022)

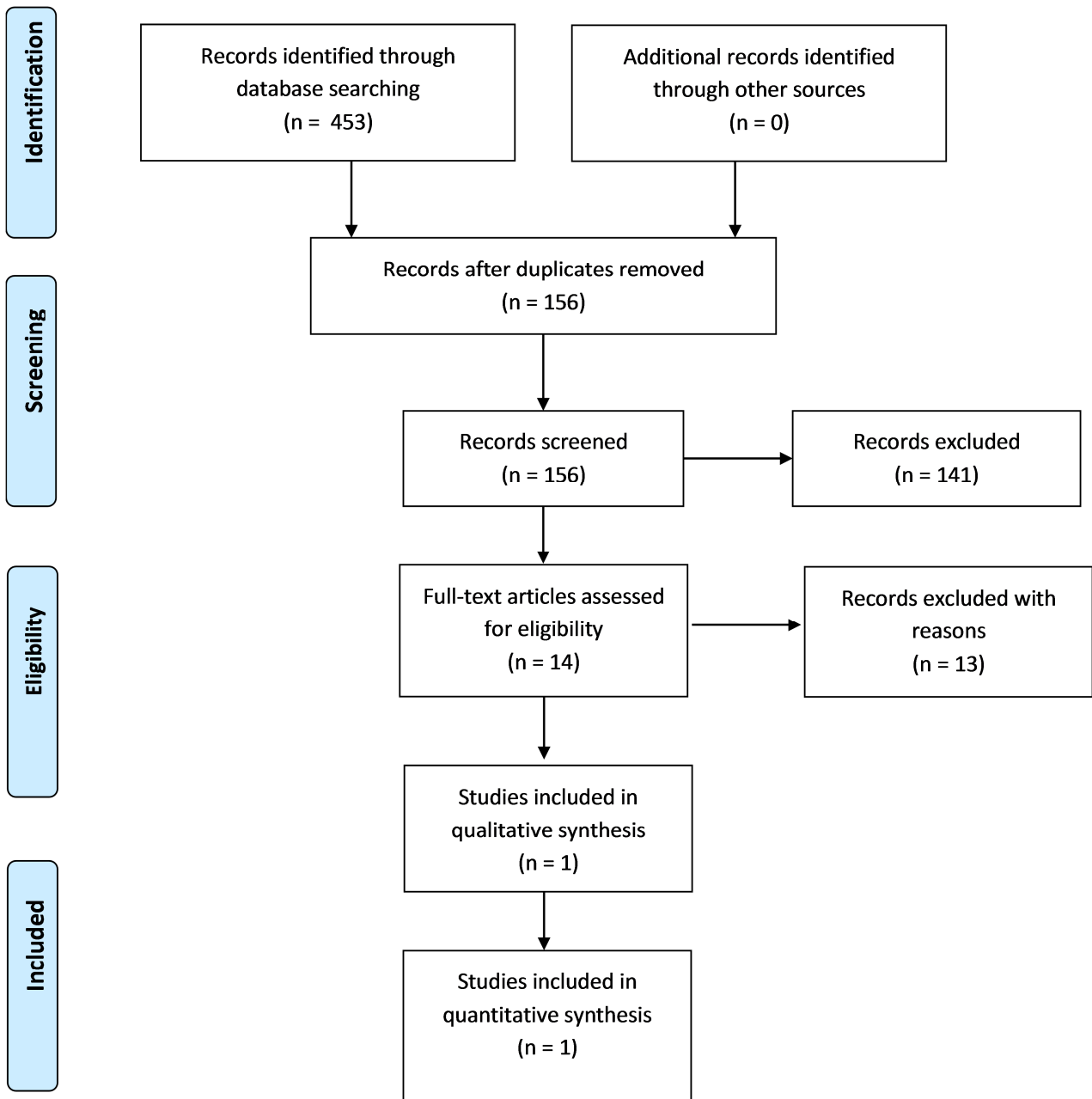
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR ('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'sorafenib'/exp/mj
#3 nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate' OR sorafenib:ti,ab
#4 #2 OR #3
#5 'cabozantinib' /exp/mj
#6 Cometriq OR cabozantinib:ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #1 AND #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 2) in the Cochrane Library (searched 14 febbraio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 (Cometriq OR cabozantinib):ti,ab,kw
#6 #4 AND #5



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti in classe di Child-Pugh A, affetti da epatocarcinoma in stadio avanzato o intermedio non candidabile a trattamento loco-regionale, in progressione durante o intolleranti al Sorafenib, anche dopo un'eventuale ulteriore linea di trattamento, è indicato il trattamento con Cabozantinib per migliorarne la sopravvivenza?



Elenco studi esclusi

1.	Abu Alfa GK, Meyer T, Khoueiry AB, et al. (2014). Phase 3 randomized double blind controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL) (NCT01908426). Gastrointestinal tumours, non colorectal. Abstr 742
2.	Abou-Alfa, G K; Meyer, T; Cheng, A L, et al. (2018). Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. <i>New England journal of medicine</i> – 379:54-63.
3.	Chen, J; Wang, J; Xie, F. (2021). Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. <i>Medicine (United States)</i> – 100(38).
4.	Cheng, A L; Kelley, R K; Meyer, T, et al. (2018). Cabozantinib versus placebo in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results from the randomized phase 3 celestial trial. <i>Liver cancer</i> – 7: 107-108.
5.	Kelley, R. K., Verslype, C., Cohn, A. L., et al. (2017). Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: Results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. <i>Annals of Oncology</i> , 28(3), 528–534.
6.	Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, et al. (2021). Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 multicenter study. <i>J Gastroenterol</i> 56:181-190.
7.	Liao W, Huang J, Hutton D, et al. (2019). Cost-effectiveness analysis of cabozantinib as second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. <i>Liver International</i> 39:2408-2416.
8.	Park R, da Silva L, Nissaisorakarn V, et al. (2018). Comparison of efficacy of systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma: updated systematic review and frequentist network meta analysis of randomized controlled trials. <i>J Hepatocell Carcinoma</i> 8:145-154.
9.	Strasser, S; Abou-Alfa, G; Mollon, P, et al. (2019). Quality-adjusted life-years accrued with cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the CELESTIAL trial. <i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> 34:43.
10.	Shlomai A, Leshno M, Goldtein D. (2019). Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. <i>Ther Advances in Gastroenterology</i> 12:1-8.
11.	Solimando A, Susca N, Argentiero A, et al. (2021). Second line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and bayesian network meta analysis. <i>Clinical and Experimental Medicine</i> 1-10.
12.	Tovoli, F., Dadduzio, V., De Lorenzo, S., et al. (2021). Real-Life Clinical Data of Cabozantinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <i>Liver Cancer</i> , 10(4), 370–379.
13.	Waidmann, O; Merle, P; Rimassa, L, et al. (2018). Assessment of tumor response, AFP response, and time to progression in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). <i>Oncology research and treatment</i> 41:283-284.

APPENDICE R
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI - Q19

QUESITO 19

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, trattati in prima linea con sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, è indicato il trattamento con ramucirumab rispetto alla migliore terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti in classe A di Child-Pugh, trattati con una prima linea di trattamento con Sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml
INTERVENTO:	Ramucirumab
CONFRONTO:	Placebo
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da progressione; Tasso di risposta oggettiva; Malattia stabile; Qualità della vita; Drop-out dovuto ad eventi avversi; Drop-out dovuto ad eventi avversi relati al trattamento; SAE; AE di grado > 3 relati al trattamento; SAE relati al trattamento; Iperensione; Proteinuria
SETTING:	ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	CONFLITTI: Rimassa, Dadduzio, Casadei Gardini, Daniele, Cabibbo, Giannini ASSENTI: Piscaglia, Romanini, Scorsetti.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Per i pazienti in progressione dopo una prima linea a base di sorafenib è necessario proporre trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza.</p> <p>La migliore terapia di supporto (BSC) rappresenta un supporto personalizzato atto ad ottenere una sopravvivenza eguale ad una terapia attiva coniugata con la migliore qualità di vita. L'obiettivo principale della BSC è la qualità di vita, sebbene una BSC ben eseguita possa prolungare la sopravvivenza.</p> <p>L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici che hanno dimostrato avere una buona attività antitumorale e buon profilo di sicurezza in studi di fase II e le recenti modifiche alla classificazione molecolare dell'HCC aprono nuovi scenari (1).</p> <p>L'aumento delle concentrazioni di α-fetoproteina è stato associato ad una maggiore espressione di VEGFR e ad una maggiore angiogenesi nel carcinoma epatocellulare. Dopo la terapia con sorafenib, circa la metà dei pazienti presenta concentrazioni di α-fetoproteina di 400 ng/mL o superiori e in questa popolazione sono necessari trattamenti efficaci e ben tollerati. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano che inibisce l'attivazione del ligando di VEGFR2 e ha mostrato un'attività antitumorale iniziale in uno studio di fase 2 sul (2) carcinoma epatocellulare avanzato di prima linea.</p> <p>Il confronto quindi con la miglior terapia di supporto potrebbe portare a benefici in termini di sopravvivenza globale e libera da</p>	

progressione.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 175 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 22 studi come potenzialmente eleggibili. 19 sono stati esclusi. Gli studi inclusi sono stati Zhou 2015 (REACH) e Zhou 2019 (REACH-2) (1-2). Sono entrambi RCT multicentrici e hanno randomizzato in totale 857 pazienti a Ramucirumab oppure Placebo. È stato inoltre considerato il paper Zhou 2020 (3) per i risultati relativi all'esito qualità della vita.</p> <p>Età media 64 anni, 82% maschi; Child Pugh A: 99%, BCLC stadio C: 84,5%.</p> <p>Tra i pazienti inclusi, il 32.0% aveva invasione vascolare, il 72.5% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con sorafenib era di 4 mesi;</p> <p>La durata mediana del trattamento con Ramucirumab era di tre mesi. Infine, il follow up mediano era di otto mesi.</p> <p>Nello studio REACH-2 (Zhou 2019) (2) sono stati inclusi solo pazienti con alfafetoproteina ≥ 400 ng/ml.</p> <table border="1" data-bbox="472 839 1626 1426"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con ramucirumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: mediana 8 mesi</td> <td colspan="2">High</td> <td rowspan="2">HR 0.69 (0.57 a 0.84) [Morte]</td> <td rowspan="2">542 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>84 per 100</td> <td>89 per 100 (86 a 91)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: mediana 8 mesi</td> <td colspan="2">High</td> <td rowspan="2">HR 0.57 (0.47 a 0.69) [morte o progressione]</td> <td rowspan="2">542 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>92 per 100</td> <td>95 per 100 (94 a 96)</td> </tr> <tr> <td>Objective response</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 6.08</td> <td>542</td> <td>⊕⊕○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con ramucirumab	Overall survival follow up: mediana 8 mesi	High		HR 0.69 (0.57 a 0.84) [Morte]	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		84 per 100	89 per 100 (86 a 91)	Progression free survival follow up: mediana 8 mesi	High		HR 0.57 (0.47 a 0.69) [morte o progressione]	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		92 per 100	95 per 100 (94 a 96)	Objective response	Popolazione in studio		RR 6.08	542	⊕⊕○○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con placebo	Rischio con ramucirumab																																		
Overall survival follow up: mediana 8 mesi	High		HR 0.69 (0.57 a 0.84) [Morte]	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																															
	84 per 100	89 per 100 (86 a 91)																																		
Progression free survival follow up: mediana 8 mesi	High		HR 0.57 (0.47 a 0.69) [morte o progressione]	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																															
	92 per 100	95 per 100 (94 a 96)																																		
Objective response	Popolazione in studio		RR 6.08	542	⊕⊕○○																															

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	valutato con: complete or partial response follow up: mediana 8 mesi	1 per 100	5 per 100 (1 a 23)	(1.42 a 26.05)	(2 RCT)	Bassa ^b	
	Stable disease follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.93 a 1.64)	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	
		37 per 100	46 per 100 (35 a 61)				
	QoL valutato con: EQ-5D change from baseline follow up: mediana 7 mesi	La media qoL era 0	MD 0.01 maggiore (0.02 inferiore a 0.05 maggiore)	-	359 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^d	
QoL valutato con: FHSI change from baseline follow up: mediana 8 mesi	La media qoL era 0	MD 0.2 maggiore (0.55 inferiore a 0.96 maggiore)	-	369 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^d		
<p>a. Abbassata la certezza delle prove di un livello per alto rischio di attrition bias dovuto alla presenza maggiore di pazienti censorizzati nel braccio di trattamento rispetto a quello di controllo</p> <p>b. Abbassata la certezza delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi ed intervalli di confidenza molto ampi</p> <p>c. Abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione: OIS non raggiunta</p> <p>d. Abbassata la certezza delle prove di un livello per rischio di bias: compliance alla fine del trattamento del 70%</p>							

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI ○ Grandi ○ Moderati	RICERCA DELLE PROVE È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 175 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 22 studi come potenzialmente	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
--	--	----------------------------------

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

eleggibili. 19 sono stati esclusi. Gli studi inclusi sono stati Zhou 2015 (REACH) e Zhou 2019 (REACH-2) (1-2). Sono entrambi RCT multicentrici e hanno randomizzato in totale 857 pazienti a Ramucirumab oppure Placebo. È stato inoltre considerato il paper Zhou 2020 (3) per i risultati relativi all'esito qualità della vita

Età media 64 anni, 82% maschi; Child Pugh A: 99%, BCLC stadio C: 84,5%.

Tra i pazienti inclusi, il 32.0% aveva invasione vascolare, il 72.5% aveva malattia extraepatica. La durata mediana del trattamento con sorafenib era di 4 mesi;

La durata mediana del trattamento con Ramucirumab era di tre mesi. Infine, il follow up mediano era di otto mesi.

Nello studio REACH-2 (Zhou 2019) (2) sono stati inclusi solo pazienti con alfafetoproteina ≥ 400 ng/ml.

Esiti	Effetto assoluto anticipato [†] (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con placebo	Rischio con ramucirumab				
drop out due to any AEs follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 1.97 (1.35 a 2.86)	845 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	9 per 100	18 per 100 (12 a 26)				
drop out to AEs treatment related follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 3.45 (1.81 a 6.58)	845 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	3 per 100	10 per 100 (5 a 20)				
Any SAE follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 1.31 (1.09 a 1.58)	845 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	32 per 100	41 per 100 (34 a 50)				
AE grade >3 treatment related follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 1.12 (0.95 a 1.31)	542 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	51 per 100	57 per 100 (49 a 67)				

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

SAE treatment related follow up: mediana 8 mesi	Popolazione in studio		RR 1.30 (1.03 a 1.64)	292 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	5 per 100	7 per 100 (5 a 9)				
	Hypertension, grade 3-4	Popolazione in studio		RR 3.05 (1.77 a 5.28)	845 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b
4 per 100		12 per 100 (7 a 21)				
Proteinuria, grade 3-4	Popolazione in studio		RR 1.54 (0.57 a 4.16)	845 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^b	
	1 per 100	2 per 100 (1 a 4)				

a. Abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione: OIS non raggiunta
b. Abbassata la certezza delle prove di due livelli per imprecisione: meno di 100 eventi ed intervalli di confidenza molto ampi

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è BASSA se si considera la certezza inferiore fra tutti gli esiti considerati. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione e rischio di bias.</p>	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio effetti desiderabili/indesiderabili è probabilmente a favore di ramucirumab.</p>	
Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non so 	<p>È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata al 15 febbraio 2022 sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase. Sono stati individuati 45 records. Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alla determina AIFA per la prescrizione del farmaco per carcinoma gastrici.</p> <p>I costi del trattamento in Italia per l'epatocarcinoma non sono noti in quanto il farmaco non è rimborsabile dal SSN.</p> <p>Per i prezzi in Italia è stata consultata la Gazzetta Ufficiale DETERMINA 24 settembre 2015 su altre indicazioni.</p> <p>Il medicinale CYRAMZA nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:</p> <p>Confezioni:</p> <p>10 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione, uso endovenoso, flaconcino (vetro) 10 ml, 1 flaconcino - A.I.C. n.043797012 (in base 10) 19SLJN (in base 32) Classe di rimborsabilità: H Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 600,00 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 990,24</p> <p>10 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione, uso endovenoso, flaconcino (vetro) 50 ml, 1 flaconcino - A.I.C. n.043797036 (in base 10) 19SLKD (in base 32) Classe di rimborsabilità: H Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 3.000,00 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 4.951,20</p>	
---	---	--

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<p> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso </p>	<p>È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata al 15 febbraio 2022 sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase. Sono stati individuati 45 records dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Uno studio di costo-efficacia è stato trovato in letteratura (4).</p> <p>Questo studio mirava a confrontare il rapporto costo-efficacia di ramucirumab rispetto al placebo per pazienti con carcinoma epatocellulare in progressione dopo trattamento di prima linea con sorafenib e con concentrazioni di a-fetoproteina (AFP) di almeno 400 ng/ml negli Stati Uniti.</p> <p>È stato costruito un modello di Markov per valutare il rapporto costo-efficacia di ramucirumab. L'esito è stato riportato come anni di vita aggiustati per la qualità di vita (QALY).</p> <p>Il modello ha considerato come esiti di beneficio: sopravvivenza libera da progressione (PFS), progressione (PD) e la morte. I costi sono stati estratti dallo studio REACH-2 e l'utilità è stata ricavata dalla letteratura pubblicata.</p> <p>I rapporti incrementali costo-efficacia (ICER) sono stati calcolati per confrontare ramucirumab con placebo. Sono state sviluppate analisi di sensibilità probabilistica per esaminare la robustezza dei risultati.</p> <p>Alla terapia con ramucirumab è stato associato un costo di \$ 55.508,41 e ha generato 0,54 QALY, mentre alla terapia con placebo è stato associato un costo di \$ 761,09 e ha generato 0,47 QALY, con un conseguente aumento di \$ 54.747,32 e 0,07 QALY. L'ICER era di \$ 782.104,57 per QALY, il che supera la soglia di disponibilità a pagare (WTP) di \$ 100.000 per QALY.</p> <table border="1" data-bbox="488 715 1579 976"> <thead> <tr> <th>Result</th> <th>Ramucirumab group</th> <th>Placebo group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cost (\$)</td> <td>55,508.41</td> <td>761.09</td> </tr> <tr> <td>Incremental costs</td> <td>54,747.32</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Effectiveness (QALYs)</td> <td>0.54</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>Incremental effectiveness</td> <td></td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>ICER (\$/QALY)</td> <td colspan="2">782,104.57</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations. PFS, progression-free survival; PD, progressive disease; AEs, adverse events; QALY, quality-adjusted life year; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio.</p> <p>Conclusioni</p> <p>Dalla analisi delle evidenze relative ai costi ed al costo efficacia, risultano attualmente evidenze che non possono essere considerate applicabili al contesto italiano.</p> <p>In conclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sebbene ramucirumab sia associato a una sopravvivenza prolungata per i pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato in progressione dopo trattamento con sorafenib e con un AFP di almeno 400 ng/ml, non è un trattamento costo-efficace dal punto di vista del terzo pagatore (analisi condotta negli USA) 	Result	Ramucirumab group	Placebo group	Cost (\$)	55,508.41	761.09	Incremental costs	54,747.32		Effectiveness (QALYs)	0.54	0.47	Incremental effectiveness		0.07	ICER (\$/QALY)	782,104.57		<p>Non vi sono evidenze relativamente al rapporto costo efficacia in Italia. Il panel ritiene che i dati di letteratura reperiti non siano applicabili alla realtà italiana in quanto derivano da studi condotti negli Stati Uniti con costi espressi in dollari. Inoltre, i costi del trattamento in Italia non sono noti in quanto il farmaco non è rimborsabile dal SSN</p>
Result	Ramucirumab group	Placebo group																		
Cost (\$)	55,508.41	761.09																		
Incremental costs	54,747.32																			
Effectiveness (QALYs)	0.54	0.47																		
Incremental effectiveness		0.07																		
ICER (\$/QALY)	782,104.57																			

Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'equità risulti ridotta in quanto il farmaco risulta non rimborsabile in Italia dal SSN.</p>
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che il trattamento sia probabilmente accettabile</p>
Fattibilità		

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 15 febbraio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 84 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto il trattamento non fattibile in quanto il farmaco non è rimborsabile in Italia</p>

REFERENZE

1-Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-70.

2-Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296.

3-Zhu AX, Nipp RD, Finn RS, et al. Ramucirumab in the second-line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: patient-reported outcomes across two randomised clinical trials. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000797.

4-Zheng H. Cost-effectiveness analysis of ramucirumab treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib with α -fetoprotein concentrations of at least 400 ng/ml. *Journal Of Medical Economics* 2020, VOL. 23, NO. 4, 347–352.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	--	--

○	○	○	○	○
---	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per pazienti in classe A di Child-Pugh, trattati con una prima linea di trattamento con sorafenib e con alfa-feto proteina ≥ 400 ng/ml, il panel suggerisce di utilizzare ramucirumab in aggiunta a terapia di supporto come trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto

Giustificazione

I risultati derivanti dagli studi indicano un bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili probabilmente a favore del ramucirumab, sebbene l' applicabilità della raccomandazione sia limitata dalla mancata rimborsabilità del farmaco da parte del SSN

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 14 febbraio 2022)

((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND ("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar[Title/Abstract] OR "Sorafenib N-Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib N Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib Tosylate"[Title/Abstract] OR sorafenib[Title/Abstract]) AND ("ramucirumab" [Supplementary Concept]) OR (Cyramza[Title/Abstract] OR ramucirumab[Title/Abstract]) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (Embase.com) (1974 a 14 febbraio 2022)

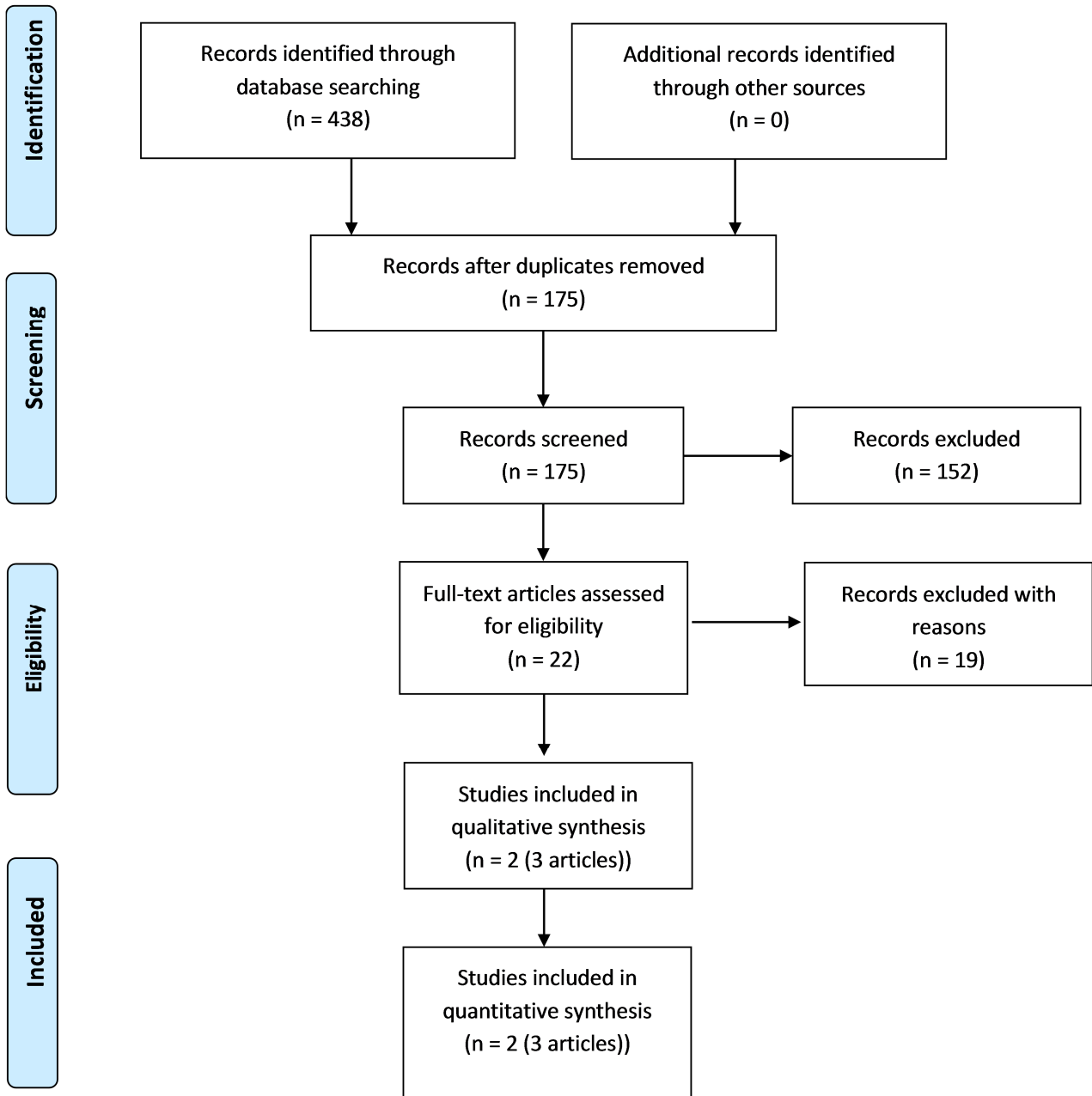
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR ('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 'sorafenib'/exp/mj
#3 nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate' OR sorafenib:ti,ab
#4 #2 OR #3
#5 'ramucirumab'/exp/mj
#6 cyramza OR ramucirumab:ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #1 AND #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 2) in the Cochrane Library (searched 14 febbraio 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 (cyramza OR ramucirumab):ti,ab,kw
#6 #4 AND #5



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22: Nei pazienti in classe di Child-Pugh A, affetti da HCC in stadio avanzato o intermedio non candidabili a un trattamento loco-regionale, trattati in una prima linea con sorafenib, è indicato il trattamento con Ramucirumab per migliorarne la sopravvivenza?



Elenco studi esclusi:

1.	Abdel-Rahman, O., & Elhalawani, H. (2015). Proteinuria in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Chemotherapy</i> , 60(5), 325–333
2.	Abdel-Rahman, O., & ElHalawani, H. (2016). Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 102, 89–100.
3.	Abdel-Rahman, O., & Elhalawani, H. (2015). Risk of hematological toxicities in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta-analysis. <i>Future Oncology</i> , 11(21), 2949–2961.
4.	Abdel-Rahman, O., & Elhalawani, H. (2015). Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A systematic review and meta-analysis. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 14(10), 1495–1506.
5.	Chau, I., Peck-Radosavljevic, M., Borg, C., et al. (2015). Ramucirumab (RAM) as secondline treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma following First-line therapy with sorafenib: patientfocused outcome (PFO) results from the phase 3 REACH study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(15).
6.	Chau, I., Peck-Radosavljevic, M., Borg, C., et al. (2018). Corrigendum to “Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study”. <i>European Journal of Cancer</i> , 100, 135–136.
7.	Chau, I., Peck-Radosavljevic, M., Borg, C., et al. (2017). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. <i>European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)</i> , 81, 17–25.
8.	Gerken, G., Zhu, A., Kang, Y. K., et al. (2018). REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as secondline treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 41, 253–254.
9.	Kudo, M., Finn, R. S., Morimoto, M., et al. (2020). Ramucirumab for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha fetoprotein (AFP): pooled results from two phase III studies (REACH and REACH-2). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 38(4). IPD MA di REACH e REACH 2 stratified by BCLS
10.	Kudo, M., Galle, P. R., Brandi, G., et al. (2021). Effect of ramucirumab on ALBI grade in patients with advanced HCC: results from REACH and REACH-2. <i>JHEP Reports</i> , 3(2). Post hoc analysis of REACH and REACH-2 studies by ALBI score
11.	Llovet, J. M., Kudo, M., Finn, R., et al. (2018). Ramucirumab as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following sorafenib: pooled results from two global phase 3 studies (REACH-2 and REACH). <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> , 166A-166A.
12.	Llovet, J. M., Yen, C. J., Finn, R. S., et al. (2019). Ramucirumab (RAM) for sorafenib intolerant patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha fetoprotein (AFP): outcomes from two randomized phase 3 studies (REACH, REACH-2). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 37.
13.	Roviello, G., Pacifico, C., Corona, P., & Generali, D. (2017). Risk of hypertension with ramucirumab-based therapy in solid tumors: data from a literature based meta-analysis. <i>Investigational New Drugs</i> , 35(4), 518–523.
14.	Tian, R., Yan, H., Zhang, F., et al. (2016). Incidence and relative risk of hemorrhagic events associated with ramucirumab in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> , 7(40), 66182–66191.
15.	Wang, J., Wang, Z., & Zhao, Y. (2015). Incidence and Risk of Hypertension with Ramucirumab in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Studies. <i>Clinical Drug Investigation</i> , 35(4), 221–228.
16.	Zhu, A. X., Finn, R. S., Galle, P. R et al. (2018). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported outcome results across two phase III studies (REACH-2 and REACH). <i>Annals of Oncology</i> , 29, viii208--viii208-.
17.	Zhu, A. X., Galle, P. R., Kudo, M et al. (2018). A study of ramucirumab (LY3009806) versus

	placebo in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alphafetoprotein (REACH-2). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36(4).
18.	Zhu, A. X., Galle, P. R., Kudo, M., et al. (2016). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein following first-line sorafenib (REACH-2). <i>Annals of Oncology</i> , 27.
19.	Zhu, A., Kudo, M., Park, J. O., et al. (2015). Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) following first-line therapy with sorafenib: comprehensive results from the randomized phase III REACH study. <i>Annals of Oncology</i> , 26, iv109–iv109.

APPENDICE S
ETD; STRATEGIE DI RICERCA E PRISMA FLOW;
ELENCO STUDI ESCLUSI – Q20

QUESITO 20

Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, è indicata la combinazione atezolizumab + bevacizumab impiegata come terapia sistemica di prima linea rispetto al sorafenib?

POPOLAZIONE:	Pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio
INTERVENTO:	Atezolizumab + bevacizumab
CONFRONTO:	Sorafenib
ESITI PRINCIPALI:	sopravvivenza globale; sopravvivenza 6 mesi; sopravvivenza 12 mesi; sopravvivenza libera da progressione; risposta completa o parziale; malattia stabile; Qualità della vita; Drop out per eventi avversi; Eventi avversi seri (SAE); eventi avversi (AE) grado III-IV; eventi avversi (AE) grado III-IV legati al trattamento; SAE legati al trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e ospedaliero
PROSPETTIVA:	Popolazione
CONFLITTI DI INTERESSE	Conflitti: Rimassa, Dadduzio, Casadei-Gardini, Daniele, Piscaglia, Cabibbo Assenti: Dionisi, Viganò, Cillo

VALUTAZIONE**Problema**

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Per molti anni la terapia sistemica di prima linea dei pazienti con HCC avanzato e funzione epatica in classe A di Child-Pugh si è basata sugli inibitori di tirosino-chinasi (TKI) (sorafenib e successivamente lenvatinib). Tuttavia, il bilancio tra efficacia ed effetti collaterali è ritenuto da molti insoddisfacente e per tale motivo un certo numero di pazienti con HCC avanzato e buona funzione epatica non ha ricevuto una terapia sistemica. La necessità di una terapia sistemica più efficace dei TKI e con un migliore profilo di tollerabilità per questi pazienti è particolarmente sentita.</p> <p>Atezolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che ha come bersaglio PD-L1 e inibisce l'interazione tra PD-L1 e i suoi recettori, PD-1 e B7-1.</p> <p>Questo trattamento è stato studiato in combinazione a trattamenti angiogenetici come bevacizumab, un anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato ricombinante che si lega e inibisce l'attività biologica del fattore di crescita vascolare dell'endotelio (VEGF). Quando questi due trattamenti vengono combinati l'azione di atezolizumab dovrebbe aumentare l'efficacia di bevacizumab sull'inibizione di VEGF. (1,2)</p> <p>In uno studio di fase Ib, il trattamento con atezolizumab in combinazione a bevacizumab ha determinato una PFS più lunga rispetto ad atezolizumab da solo in pazienti con HCC naive al trattamento e non reseccabili. (3)</p> <p>Il confronto quindi con la terapia standard (sorafenib) potrebbe portare a benefici in termini di sopravvivenza</p>	

globale e libera da progressione, migliore profilo di sicurezza e deterioramento della qualità di vita più lento.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 385 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 14 articoli come potenzialmente eleggibili. 12 sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è un RCT multicentrico (Finn 2020, Galle 2021) con 501 pazienti randomizzati; età media 65 anni, 82.5% maschi; Child Pugh A: 100%, BCLC stadio C: 81.5%</p> <p>Tra i pazienti inclusi nello studio, il 37.5% aveva invasione portale macroscopica, il 6% aveva malattia extraepatica. Infine, il follow up mediano era di 8.6 mesi.</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="533 710 1529 1415"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con sorafenib</th> <th>Rischio con atezolizumab + bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sopravvivenza globale follow up: mediana 8.6 mesi</td> <td>Moderate 39 per 100</td> <td>58 per 100 (48 a 68)</td> <td>HR 0.58 (0.42 a 0.79) [morte per ogni causa]</td> <td>501 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sopravvivenza 6 mesi follow up: mediana 6 mesi</td> <td>Popolazione in studio 72 per 100</td> <td>85 per 100 (76 a 94)</td> <td>RR 1.18 (1.06 a 1.31)</td> <td>501 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sopravvivenza 12 mesi follow up: mediana</td> <td>Popolazione in studio 55 per 100</td> <td>69 per 100</td> <td>RR 1.26 (1.05 a 1.44)</td> <td>501 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con sorafenib	Rischio con atezolizumab + bevacizumab	sopravvivenza globale follow up: mediana 8.6 mesi	Moderate 39 per 100	58 per 100 (48 a 68)	HR 0.58 (0.42 a 0.79) [morte per ogni causa]	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		sopravvivenza 6 mesi follow up: mediana 6 mesi	Popolazione in studio 72 per 100	85 per 100 (76 a 94)	RR 1.18 (1.06 a 1.31)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		sopravvivenza 12 mesi follow up: mediana	Popolazione in studio 55 per 100	69 per 100	RR 1.26 (1.05 a 1.44)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con sorafenib	Rischio con atezolizumab + bevacizumab																														
sopravvivenza globale follow up: mediana 8.6 mesi	Moderate 39 per 100	58 per 100 (48 a 68)	HR 0.58 (0.42 a 0.79) [morte per ogni causa]	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																											
sopravvivenza 6 mesi follow up: mediana 6 mesi	Popolazione in studio 72 per 100	85 per 100 (76 a 94)	RR 1.18 (1.06 a 1.31)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																											
sopravvivenza 12 mesi follow up: mediana	Popolazione in studio 55 per 100	69 per 100	RR 1.26 (1.05 a 1.44)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																											

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

12 mesi		(57 a 79)				
sopravvivenza libera da progressione follow up: mediana 8.6 mesi	Moderata		HR 0.59 (0.47 a 0.76) [progressione o morte per ogni causa]	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	66 per 100	78 per 100 (73 a 82)				
risposta completa o parziale valutato con: valutazione indipendente secondo RECIST1.1 follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 2.30 (1.45 a 3.64)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	12 per 100	26 per 100 (17 a 42)				
malattia stabile valutato con: valutazione indipendente secondo RECIST1.1 follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.07 (0.87 a 1.33)	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	42 per 100	45 per 100 (36 a 56)				
Qualità della vita valutato con: : EORTC QLQ-C30 rischio di peggioramento follow up: mediana 8.6 mesi	Moderata		HR 0.63 (0.46 a 0.85) [Qualità della vita]	501 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	69 per 100	52 per 100 (41 a 63)				
<p>a. abbassato 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto b. abbassato 1 livello per rischio di bias: studio open label. Valutazione non in cieco</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e SR. La strategia di ricerca ha identificato 385 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 14 articoli come potenzialmente eleggibili. 12 sono stati esclusi.</p> <p>L'unico studio incluso è un RCT multicentrico (Finn 2020) con 501 pazienti randomizzati; età media 65 anni, 82.5% maschi; Child Pugh A: 100%, BCLC stadio C: 81.5%</p> <p>Tra i pazienti inclusi nello studio, il 37.5% aveva invasione portale macroscopica, il 6% aveva malattia extraepatica. Infine, il follow up mediano era di 8.6 mesi.</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con sorafenib</th> <th>Rischio con atezolizumab + bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Drop out per eventi avversi follow up: mediana 8.6 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.51 (0.89 a 2.56)</td> <td rowspan="2">485 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>10 per 100</td> <td>15 per 100 (9 a 26)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Eventi avversi seri (SAE) follow up: mediana 8.6 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.23 (0.94 a 1.62)</td> <td rowspan="2">485 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>31 per 100</td> <td>38 per 100 (29 a 50)</td> </tr> <tr> <td>eventi avversi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.03</td> <td>485</td> <td>⊕⊕○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con sorafenib	Rischio con atezolizumab + bevacizumab	Drop out per eventi avversi follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.51 (0.89 a 2.56)	485 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		10 per 100	15 per 100 (9 a 26)	Eventi avversi seri (SAE) follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.94 a 1.62)	485 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		31 per 100	38 per 100 (29 a 50)	eventi avversi	Popolazione in studio		RR 1.03	485	⊕⊕○○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con sorafenib	Rischio con atezolizumab + bevacizumab																																		
Drop out per eventi avversi follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.51 (0.89 a 2.56)	485 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																															
	10 per 100	15 per 100 (9 a 26)																																		
Eventi avversi seri (SAE) follow up: mediana 8.6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.94 a 1.62)	485 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																															
	31 per 100	38 per 100 (29 a 50)																																		
eventi avversi	Popolazione in studio		RR 1.03	485	⊕⊕○○																															

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<table border="1"> <tr> <td>(AE) grado III-IV follow up: mediana 8.6 mesi</td> <td>55 per 100</td> <td>57 per 100 (47 a 67)</td> <td>(0.86 a 1.22)</td> <td>(1 RCT)</td> <td>Bassa^{a,c}</td> <td></td> </tr> </table>	(AE) grado III-IV follow up: mediana 8.6 mesi	55 per 100	57 per 100 (47 a 67)	(0.86 a 1.22)	(1 RCT)	Bassa ^{a,c}		
(AE) grado III-IV follow up: mediana 8.6 mesi	55 per 100	57 per 100 (47 a 67)	(0.86 a 1.22)	(1 RCT)	Bassa ^{a,c}				
<p>a. abbassato 1 livello per rischio di bias: studio open label. valutazione non in cieco b. abbassato 1 livello per imprecisione: OIS non raggiunto c. Abbassato 1 livello per imprecisione: OIS raggiunta ma intervallo di confidenza ampio compatibile con un apprezzabile beneficio e apprezzabile danno</p>									
<h3>Qualità delle prove</h3> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove varia da alta a bassa. La certezza complessivamente è ALTA se si considerano gli esiti di importanza critica (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione). La certezza è bassa per gli eventi avversi. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione per alcuni esiti e per rischio di detection bias per gli eventi avversi.</p>								
<h3>Valori</h3> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua ma limitandola a RCT e</p>								

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>SR. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p> <p>È stato quindi preso in considerazione il sondaggio condotto da EPAC (Associazione dei pazienti con epatite e malattie del fegato) rivolta a 151 pazienti con HCC, finalizzata ad individuare l'importanza attribuita ai diversi esiti desiderabili e indesiderabili. È stato chiesto di attribuire un punteggio da 1 a 9 ai diversi esiti, in cui 1= non importante e 9= molto importante. Hanno risposto 92 pazienti con HCC di cui l'86% di sesso maschile. Il 48.6% del totale ha un'età compresa tra 66-75 anni.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, i pazienti hanno dato particolare importanza alla sopravvivenza globale (77.17%), alla sopravvivenza libera da progressione (68.48%), alla sopravvivenza libera da recidiva (81.52%) e ad una qualità di vita accettabile (77.17%).</p> <p>Per quanto riguarda, invece, gli effetti indesiderabili, i pazienti hanno dato importanza all'insorgenza di effetti avversi che limitano la qualità della vita (60.87%) o peggiorano la funzione epatica in modo permanente (54.35%)</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che ci sia un vantaggio in favore della combinazione atezolizumab + bevacizumab.</p>	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 85 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana, si è fatto riferimento alle determinate pubblicate in Gazzetta Ufficiale rispetto al rimborso dei farmaci atezolizumab, bevacizumab e sorafenib.</p> <p>ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) Confezione: 1200 mg - concentrato per soluzione per infusione- uso endovenoso- flaconcino (vetro)- 20 ml (60 mg/ml)» 1 flaconcino - A.I.C. n. 045590015/E (in base 10); classe di rimborsabilità: H; prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 5.100,00 prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 8.417,04.</p> <p>AVASTIN Confezione: 1 flaconcino da 400 mg di concentrato per soluzione per infusione - A.I.C. n. 036680015/E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (iva esclusa): euro 1.289,00; prezzo al pubblico (iva inclusa): euro 2.127,37. Confezione: 1 flaconcino da 100 mg di concentrato per soluzione per infusione - A.I.C. n. 036680027/E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (iva esclusa): euro 321,85; prezzo al pubblico (iva inclusa): euro 531,18.</p> <p>AYBINTIO Confezione: 25 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) 4 ml - 1 flaconcino - A.I.C. n. 048985016/E (in base 10). Classe di rimborsabilità: H. Prezzo ex-factory (IVA esclusa): euro 257,48. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 424,94. Confezione: 25 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) 16 ml - 1 flaconcino - A.I.C. n. 048985028/E (in base 10). Classe di rimborsabilità: H. Prezzo ex-factory (IVA esclusa): euro 1.031,19. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 1.701,87.</p> <p>MVASI confezioni: 25 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) 4 ml - 1 flaconcino - A.I.C. n. 045925017/E (in base 10); classe di rimborsabilità: H; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 424,94; prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 257,48; 25 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) 16 ml - 1 flaconcino - A.I.C. n. 045925029/E (in base 10); classe di rimborsabilità: H; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.701,87; prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 1.031,19.</p>	
---	--	--

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

	<p>«Nexavar» Gazzetta Ufficiale Confezione: «112 compresse» da 200 mg - A.I.C. n. 037154010 /E (in base 10); classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.562,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 5.878,77.</p> <p>SORAFENIB ZENTIVA Gazzetta Ufficiale Confezione: «200 mg compresse rivestite con film» 112x1 compresse in blister divisibile per dose unitaria al-pvc/pe/pvdc - A.I.C. n. 048803011 (in base 10). Classe di rimborsabilità: «H». Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 2.432,86. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 4.015,20.</p>	
--	---	--

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022. La strategia di ricerca ha identificato 85 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Tre studi di costo-efficacia sono stati inclusi.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zhang et al. 2020, condotto in USA. I dati relativi alle utilities sono stati ottenuti dalle stime di QoL dello studio REFLECT per quanto riguarda il braccio di sorafenib. Per il braccio di combinazione sono stati assunti essere gli stessi del sorafenib. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150; i dati sui costi sono stati ottenuti dal Centers for Medicare & Medicaid Services e il Red Book e sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, i costi di somministrazione, le visite di follow up, il management degli eventi avversi e la cure del fine vita. Sconto annuale 3%. WTP è stata stabilita a 100,000 e 150,000 dollari americani. 	

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

•Wen et al. 2021, condotto in Cina e USA. I dati relativi alle utilities sono stati ottenuti dalle stime di QoL dello studio REFLECT per quanto riguarda il braccio di sorafenib. Per il braccio di combinazione sono stati assunti essere gli stessi del sorafenib. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150; i dati sui costi sono stati ottenuti dai prezzi nazionali cinesi e dal Red Book e sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, il management degli eventi avversi (g 3/4). Sconto annuale 3%. Orizzonte temporale 10 anni. WTP è stata stabilita in 28,527\$ per la Cina e 150,000\$ per gli USA.

•Chiang et al. 2021, condotto in USA. I dati relativi alle utilities sono stati ottenuti dalle stime di QoL dello studio REFLECT per quanto riguarda il braccio di sorafenib. Per il braccio di combinazione sono stati estrapolati dai dati sul carcinoma renale. I dati relativi alla effectiveness (OS e PFS) sono stati ottenuti dallo studio IMbrave150; i dati sui costi sono stati ottenuti dai prezzi nazionali, dal Medicare Physician Fee schedule e dalla letteratura. Sono state considerate come voci di costi diretti: il costo dei farmaci, i costi di somministrazione e il management degli eventi avversi (g 3/4). Sconto annuale 3%. Orizzonte temporale 5 anni. WTP è stata stabilita a 100,000 e 150,000 dollari americani.

Autore, anno	Paese Prosp.	Trt vs. Ctrl	Costi base Trt	Costi base Ctrl	Incr. costi	LYG	Incr. LY	QALY	Incr. QALY	ICER
Zhang, 2020	USA Payers prespect.	(HCC non resecabile o avanzato) atezolizumab + bevacizumab (1200 mg plus 15 mg/kg intravenously once every 3 weeks) vs. Sorafenib 800 mg/d	313,193 \$	156,984 \$	156,210 \$	1.840 vs 1.218	0.623	1.412 vs 0.928	0.484	322,500
Wen, 2021	China Payers prespect.	(HCC non resecabile o avanzato) atezolizumab + bevacizumab (1200 mg plus 15 mg/kg intravenously once every 3 weeks) vs. Sorafenib 800 mg/d	95,972.83\$	18,833.34\$	77,139.49\$	1.96 vs 1.22	0.74	1.40 vs 0.87	0.53	145,546.21
Wen, 2021	USA Payers prespect.	(HCC non resecabile o avanzato) atezolizumab + bevacizumab (1200 mg plus 15 mg/kg intravenously once every 3 weeks) vs. Sorafenib 800 mg/d	283,304.15\$	194,248.14\$	89,056.01\$	1.96 vs 1.22	0.74	1.40 vs 0.87	0.53	168,030.21
Chiang, 2021	USA Payers prespect.	(HCC non resecabile o avanzato) atezolizumab + bevacizumab (1200 mg plus 15 mg/kg intravenously once every 3 weeks) vs. Sorafenib 800 mg/d	713,742\$	634,668\$	3.931 AUD	2.02 vs 1.51	0.51	1.426 vs 0.987	0.440	179,729

In conclusione:

sebbene il trattamento con la combinazione di atezolizumab e bevacizumab sia associato a un beneficio clinico in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia prolungata per i pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile o avanzato, la combinazione non è ritenuto un trattamento costo-efficace in tutti gli scenari presi in considerazione.

Solo una riduzione di prezzo $\geq 47\%$ potrebbe portare ad una costo-efficacia della combinazione.

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene che vi sia uguale disponibilità dei due trattamenti negli ospedali nel territorio nazionale</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene che non vi siano differenze fra i due farmaci tali da influire sulla accettabilità, tranne la forte differenza di costo che potrebbe influire negativamente sulla decisione di acquistare atezolizumab + bevacizumab in carenza di risorse.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 21 marzo 2022, senza limitazioni di lingua. La</p>	<p>Nonostante la modalità di somministrazione di</p>

Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessun articolo è stato considerato pertinente.</p>	<p>atezolizumab + bevacizumab sia più complessa, il panel ritiene che ciò non influisca sulla fattibilità di tale terapia.</p>
--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, Il panel suggerisce di utilizzare atezolizumab + bevacizumab rispetto al sorafenib

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Strategia di ricerca e PRISMA flow:

MEDLINE (PubMed) (1966 a 21 marzo 2022)

((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]))) OR (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))))))) AND (((("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Atezolizumab[Title/Abstract] OR "anti-PDL1"[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract])) AND ((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Bevericizumab[Title/Abstract] OR Mvasi[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract])) OR (((("Sorafenib"[Mesh]) OR (Sorafenib[Title/Abstract] OR Nexavar[Title/Abstract] OR "Sorafenib N-Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib N Oxide"[Title/Abstract] OR "Sorafenib Tosylate"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))))

Embase (Embase.com) (1974 a 21 marzo 2022)

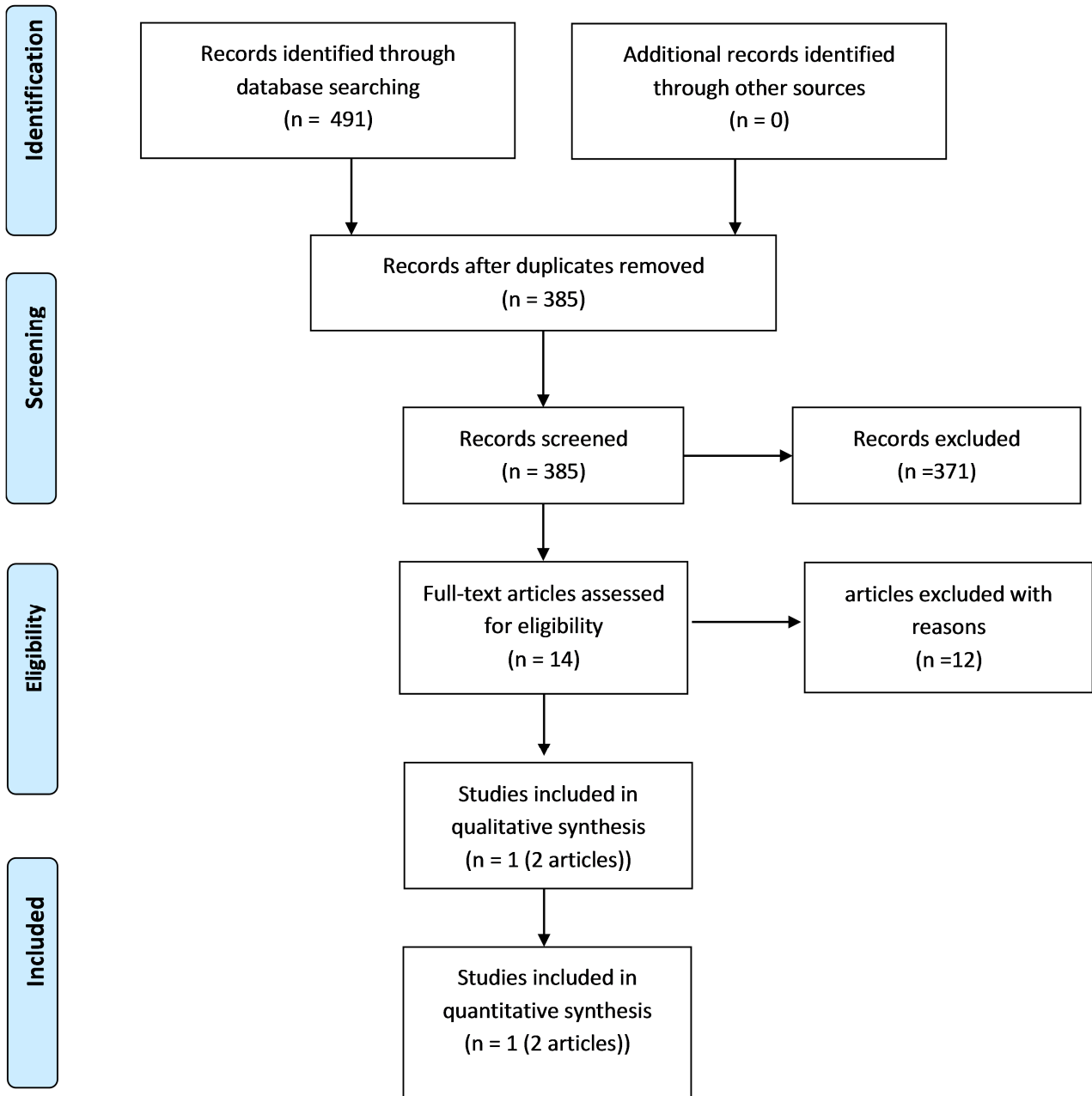
#1 ('liver cell carcinoma'/exp/mj OR 'liver tumor'/exp/mj) OR('hepatocellular carcinoma*' OR hepatocellular OR 'liver cell carcinoma*' OR 'hepatocellular carcinoma' OR hepatoma* OR 'liver neoplasm*' OR 'hepatic neoplasm*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatic cancer' OR 'liver cancer' OR 'cancer of the liver':ti,ab
#2 (unresectable NEAR/4 'hepatocellular carcinoma'):ti,ab
#3 ('atezolizumab'/exp/mj OR 'atezolizumab' OR 'anti-pdl1' OR tecentriq:ti,ab) AND ('bevacizumab'/exp/mj OR 'bevacizumab' OR mvasi OR avastin:ti,ab)
#4 'sorafenib'/exp/mj OR sorafenib OR nexavar OR 'sorafenib n-oxide' OR 'sorafenib n oxide' OR 'sorafenib tosylate':ti,ab
#5 (#1 AND #2) AND (#3 OR #4)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 3) in the Cochrane Library (searched 21 March 2022)

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#3 ("Hepatocellular Carcinoma" OR hepatocellular OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR Hepatoma* OR "Liver Neoplasm" OR "Hepatic Neoplasm" OR "Cancer of Liver" OR "Hepatocellular Cancer" OR "Hepatic Cancer" OR "Liver Cancer" OR "Cancer of the Liver"):ti,ab,kw
#4 (Atezolizumab OR "anti-PDL1" OR Tecentriq) AND (Bevericizumab OR Mvasi OR Avastin):ti,ab,kw
#5 MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees
#6 (Sorafenib OR Nexavar OR "Sorafenib N-Oxide" OR "Sorafenib N Oxide" OR "Sorafenib Tosylate"):ti,ab,kw
#7 (#1 OR #2) AND (#4 OR #5)



PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti in classe A di Child-Pugh, affetti da HCC avanzato o intermedio non candidabili a trattamenti chirurgici o loco-regionale, è indicata la combinazione atezolizumab + bevacizumab impiegata come terapia sistemica di prima linea rispetto al sorafenib?



Elenco studi esclusi

1.	Ahmed, F., Onwumeh-Okwundu, J., Yukselen, Z., et al. (2021). Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib or atezolizumab alone for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. <i>World Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 13(11), 1813–1832.
2.	Cheng, A.-L., Qin, S., Ikeda, M., et al. (2019). IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). <i>Annals of Oncology</i> , 30(November), ix186–ix187.
3.	Cheng, A. L., Qin, S., Ikeda, M., et al. (2022). Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> , 76(4), 862–873.
4.	Cheon, J., Yoo, C., Hong, J. Y., et al. (2021). 955P Prognostic factor analysis of atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: Korean cancer study group (KCSG) study. <i>Annals of Oncology</i> , 32, S828.
5.	Chiang, C. L., Chan, S. K., Lee, S. F., & Choi, H. C. W. (2021). First-line atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. <i>Cancers</i> , 13(5), 1–13.
6.	Dubois de Gennes, C., Mazaleyrat, B., Sanchez Alvarez, J., & Cawston, H. (2020). PCN84 Preliminary Results of a Cost Effectiveness MODEL of Atezolizumab PLUS Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) in France. <i>Value in Health</i> , 23(December)
7.	Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. (2021). IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). <i>J Clin Oncol. Suppl</i> 267.
8.	Galle P, Finn R, Ikeda M, et al. (2020). Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). <i>J Clin Oncol. Suppl</i> 476.
9.	Iwamoto, H., Shimose, S., Noda, Y., et al. (2021). Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice. <i>Cancers</i> , 13(11), 1–12.
10.	Patel K, Stein S, Luther J, et al. (2021). Cost-effectiveness of atezolizumab and bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. <i>J Clin Oncol. Suppl</i> e18829.
11.	Salem, R., Li, D., Sommer, N., et al. (2021). Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. <i>Cancer Medicine</i> , 10(16), 5437–5447.
12.	Toh H, Zhu A, Nicholas A, et al. (2022). IMbrave150: Exploratory efficacy and safety in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with atezolizumab beyond radiological progression until loss of clinical benefit in a global phase III study. <i>J Clin Oncol. Suppl</i> 470.

APPENDICE T
REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	COMMENTI REVISORE	OPINIONE DEL PANEL
<p>GIANLUCA MASI E LUIGI TERRACCIANO</p>	<p>a) Nel quesito 3 si suggerisce di delineare meglio la indicazione alla chirurgia rispetto alla TACE in pz con HCC multinodulare. Si propone una nota in considerazione aggiutiva del tipo: “Il panel sottolinea che il 90% dei pazienti inclusi negli studi valutati aveva da uno a tre noduli: pertanto questa è la popolazione più indicata per eseguire la resezione epatica rispetto alla TACE”</p> <p>b) Nel quesito 4, si suggerisce di inserire una annotazione circa il fatto che non vi sono ad oggi confronti con terapie sistemiche più attive e/o più efficaci rispetto a sorafenib (lenvatinib, atezo + beva). Si propone una nota in considerazione aggiutiva del tipo: “l'evidenza di letteratura è attualmente relativa solo al confronto con sorafenib. Non si può non tener conto però che il panorama di terapia medica del prossimo futuro potrebbe essere molto più articolato in quanto nuove evidenze con nuovi farmaci più attivi del sorafenib sono ad oggi disponibili.”</p> <p>c) Nel quesito 14 Non sembra del tutto chiaro perché specificare terapia sistemica con sorafenib o lenvatinib. Se ci si limitasse ad analizzare la letteratura di terapia sistemica vs. BSC allora andrebbe lasciato solo sorafenib. Se invece si vuole indicare anche i farmaci che non sono stati confrontati a BSC ma che si sono dimostrati equi-efficaci o superiori a sorafenib allora dovrebbe essere inserito lenvatinib, ma anche</p>	<p>a) Proposta accettata: inserita frase nel relativo capitolo</p> <p>b) Proposta accettata: inserita frase nel relativo capitolo</p> <p>c) Proposta parzialmente accettata: È stata aggiunta nel relativo capitolo la frase: “Il panel sottolinea che il trattamento combinato con atezolizumab + bevacizumab è risultato superiore al sorafenib come trattamento di prima linea in pazienti con HCC avanzato o intermedio; pertanto, sulla base di questa evidenza indiretta, anche il trattamento combinato con atezolizumab + bevacizumab può essere preso in considerazione rispetto alla sola terapia di supporto”.</p> <p>d) Proposta accettata: inserita frase nel relativo capitolo</p>

	<p>atezolizumab + bevacizumab.</p> <p>d) Nel quesito 15 si propone di aggiungere nelle giustificazioni aggiuntive, che la raccomandazione di equivalenza è stata formulata in quanto l'esito critico considerato dal panel è stato la sopravvivenza globale.</p>	
LUIGI TERRACCIANO	<p>a) Nel quesito 1 si propone di aggiungere il patologo fra le figure che dovrebbero essere regolarmente presenti all'interno del gruppo multidisciplinare.</p>	<p>a) Proposta accettata</p>
CESARE GUIDA	<p>a) Per il quesito 11, si esprime perplessità sul costo riportato della radioterapia associata a TACE (al massimo 1100 euro circa) dal momento che non c'è un unico tariffario nazionale ed in più non è riportato lo schema radioterapico consigliato. Si può commentare dicendo che il costo della radioterapia è puramente indicativo in quanto condizionato dallo schema radioterapico previsto per ogni caso.</p>	<p>a) Proposta accettata: È stata aggiunta nella sezione dei costi la seguente frase: "Il panel sottolinea che esistono diversi tariffari regionali in cui i costi possono variare; è stato considerato il costo riportato nel tariffario nazionale a titolo indicativo; inoltre, il costo della radioterapia è condizionato dallo schema radioterapico previsto per ogni paziente"</p>
FRANCESCO FIORE	<p>a) Per il quesito 2 si propone di aggiungere la seguente frase: "Nel sottogruppo con HCC singolo ≤ 2 cm, per il quale si suggerisce la termoablazione, è fondamentale avere a disposizione Imaging completo (US + CEUS, TC, RM Fusion Imaging) per poter raggiungere i noduli in modo sicuro e controllare nell'immediato post intervento l'effettiva avvenuta ablazione".</p> <p>b) Per il quesito 3 si propone di aggiungere una considerazione alla raccomandazione del tipo: "l'intervento viene in genere riservato a pazienti fino a tre noduli e dopo un'attenta valutazione volumetrica che consenta di prevedere che la resezione lasci un volume epatico sufficiente per un buon recupero</p>	<p>a) Proposta non accettata: Nessuna modifica effettuata (se il nodulo si vede bene con ecografia ed è in una posizione adeguata all'operatore, basta così'. La RM o la TC sono utili solo per vedere che non ci siano altri noduli e non per raggiungerlo).</p> <p>b) Proposta accettata: È stata aggiunta la frase: "Il panel sottolinea che il 90% dei pazienti inclusi negli studi valutati aveva da uno a tre noduli: pertanto questa è la popolazione più indicata per eseguire la resezione epatica rispetto alla TACE"</p> <p>c) Proposta non accettata: Nessuna modifica effettuata</p> <p>d) Proposta non accettata: Nessuna modifica effettuata (le</p>

	<p>funzionale nella fase post-operatoria”.</p> <p>c) Per il quesito 5, si sottolinea che nello studio randomizzato di Mazzaferro viene evidenziata l'utilità delle terapie locoregionali (TACE) nel downstaging anche in relazione alla capacità di selezionare i pazienti più idonei al trapianto che in caso di risposta parziale o completa sono valutati per il trapianto dopo 3 mesi.</p> <p>d) Per il quesito 6 si propone l'aggiunta, all'interno del capitolo, della stessa frase presente nelle considerazioni aggiuntive del paragrafo “Effetti desiderabili” presente nel relativo ETD. Suggerimento per meglio evidenziare i criteri per il downstaging.</p> <p>e) Per il quesito 9 si propone di aggiungere la seguente frase: “L'associazione terapia intra-arteriosa + termoablazione può essere eseguita simultaneamente, a distanza di 2-3 giorni o a distanza di 1 mese dopo il controllo dell'efficacia della procedura. La scelta tra le diverse opzioni può dipendere dal centro ove viene eseguito il trattamento; ad esempio, in un centro di Radiologia Interventistica generalmente il nodulo viene trattato simultaneamente con i due approcci per la disponibilità sia della sala angiografica sia del device che consente la termoablazione percutanea”</p> <p>f) Per quesito 11 si ritiene che un aspetto tecnico non chiarito sia quello dell'uso dei “fiducials” necessari per eseguire un corretto centraggio radioterapico.</p> <p>g) Per il quesito 12 si ritiene che per lesioni di dimensioni > cm 5 fino a cm 7 la TARE controlla con più elevata probabilità la malattia utilizzando un solo impianto di microsferi di Y 90 a differenza di 1 o più trattamenti di DEB-TACE o C-TACE. Pertanto, l'analisi dei costi eseguita non considera il numero di trattamenti realmente</p>	<p>specifiche riguardano i “criteri estesi” e non il downstaging).</p> <p>e) Proposta non accettata: Nessuna modifica effettuata (se si effettua il secondo trattamento dopo avere controllato il risultato del primo non è una terapia combinata, ma diventa sequenziale).</p> <p>f) Proposta accettata. Aggiunta frase: “I singoli centri possono considerare la possibilità di utilizzare i fiducials per eseguire un corretto centraggio radioterapico”.</p> <p>g) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata.</p> <p>h) Proposta accettata. Aggiunta frase: “I singoli centri possono considerare la possibilità di utilizzare i fiducials per eseguire un corretto centraggio radioterapico”.</p>
--	--	--

	<p>eseguiti per il controllo dell'HCC.</p> <p>Altro aspetto a favore della TARE è quello di una maggiore durata della risposta terapeutica. Ingreare testo con tali considerazioni.</p> <p>h) Per quesito 13 si ritiene che un aspetto tecnico non chiarito sia quello dell'uso dei "fiducials" necessari per eseguire un corretto centraggio radioterapico.</p>	
MATTEO CESCONE	<p>a) Per il quesito 12, il gruppo multidisciplinare dovrebbe inquadrare il paziente come eventuale futuro candidato alla resezione epatica in caso di risposta alla TARE (es. radiation lobectomy/segmentectomy). La TARE in questo senso ha maggiori probabilità rispetto alla TACE di ottenere una stage migration. Aggiungere considerazioni in merito.</p>	<p>a) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (dai dati riportati non sembra che la TARE vada meglio della TACE per gli esiti: risposta al trattamento, malattia stabile e risposta parziale).</p>
SALVATORE GRUTTADAURIA	<p>a) Si richiede una modifica nel titolo della linea guida cambiando "trattamento dell'epatocarcinoma"</p> <p>b) Nel paragrafo "Scopi e obiettivi della Linea Guida" si richiede di aggiungere: "identificare percorsi, processi e organizzazione ospedaliera/sanitaria"</p> <p>c) In merito al quesito 1, potrebbe essere utile identificare in dettaglio i componeneti del board del centro o interospedaliero con sistema di hub e spoke.</p> <p>d) In merito al quesito 3, sarebbe opportuno indicare la necessita' di eseguire tale trattamento in un centro esperto in riferimento alla failure to rescue ottenuta nel piano esiti agenias (programma nazionale esiti 2022)</p> <p>e) Per il quesito 5, sarebbe opportuno valutare l'ipotesi di inserire una nota relativa al sistema di allocazione utilizzato.</p> <p>f) Per il quesito 6, valutare la possibilità di elencare pure</p>	<p>a) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (Il titolo non può essere modificato)</p> <p>b) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (L'obiettivo non può essere inserito)</p> <p>c) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (La composizione del board è descritta in dettaglio nel capitolo relativo a questo quesito)</p> <p>d) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata</p> <p>e) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata</p> <p>f) Proposta accettata: aggiunto "neoplastica" dopo trombosi ovunque nel testo</p> <p>g) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (non</p>

	<p>la macro-infiltrazione vascolare oppure integrare la parola trombosi con l'aggettivo "neoplastica".</p> <p>g) In relazione al quesito 8, valutare la possibilità di menzionare l'opzione del vivente per favorire il timimg.</p> <p>h) In merito al quesito 9, valutare la possibilità di menzionare l'opzione delle microonde laparoscopiche</p> <p>i) Per il quesito 2, nella sezione relativa ai costi, andrebbe, spiegato che i costi di una terapia chirurgica son ben maggiori a causa di una diversa complessità.</p>	<p>pertinente al quesito)</p> <p>h) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (la letteratura considerata non parla di questa terapia)</p> <p>i) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (meglio non addentrarsi troppo nell' argomento COSTI; quanto già scritto permette di evincere il maggior costo della chirurgia).</p>
<p>MASSIMO IAVARONE</p>	<p>a) Per quanto riguarda il quesito 3, si ritiene necessario specificare l'esperienza del centro, la sede ed estensione della malattia neoplastica.</p> <p>b) Per il quesito 4, si ritiene necessario specificare l'estensione della trombosi neoplastica secondo la classificazione disponibile (non credo sia sufficiente il termine "intraepatica") e poi specificare che non sono disponibili dati con altre terapie sistemiche oggi disponibili (lenvatinib o atezolizumab+bevacizumab)</p> <p>c) Per il quesito 6, si ritiene opportuno considerare la definizione di transplant benefit o riportare la frase precedente "secondo i criteri del centro trapianti" utilizzata in altri statement.</p> <p>d) In relazione al quesito 12, ci sono studi che dimostrano la maggiore efficacia della TARE rispetto a TACE e in particolare nel setting del tumore singolo fino a 8 cm (The LEGACY Study, The TRACE study a titolo d'esempio).</p>	<p>a) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata</p> <p>b) Proposta parzialmente accettata ("Intraepatica" significa Vp1-Vp3 ed esclude la Vp4 (tronco portale), quindi termine già chiaro). Nelle considerazioni aggiuntive relative alla raccomandazione è stata aggiunta la frase: "Il panel sottolinea che l'evidenza di letteratura è attualmente relativa solo al confronto con sorafenib. Non si può non tener conto però che il panorama di terapia medica del prossimo futuro potrebbe essere molto più articolato in quanto nuove evidenze con nuovi farmaci più attivi del sorafenib sono oggi disponibili".</p> <p>c) Proposta accettata: aggiunta una nota di rimando al quesito clinico 5 in cui si parla del principio del beneficio.</p> <p>d) Proposta non accettata: nessuna modifica effettuata (dai dati riportati non sembra che la TARE vada meglio della TACE per gli esiti: risposta al trattamento, malattia stabile e risposta parziale).</p>

APPENDICE U

CONFLITTI DI INTERESSE