

INSTANT BOOK

Focus on:
Il paziente
con Epatocarcinoma
al centro del
Team Multidisciplinare



SOMMARIO

- ▶ **Premessa**
- ▶ **Intervista al Responsabile Scientifico del progetto: Prof. Bruno Daniele**
- ▶ **Survey**
- ▶ **Capitolo 1**
Trattamento dell'epatocarcinoma: scenario attuale
- ▶ **Capitolo 2**
Esperienza clinica maturata in Italia



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

PREMESSA

Nel 2020 si è svolto in Italia un progetto digitale dal titolo “Focus on: il paziente con Epatocarcinoma al centro del Team Multidisciplinare” che ha visto coinvolti specialisti di diversi centri italiani di riferimento nella gestione clinica del paziente con epatocarcinoma (HCC).

Il progetto si è articolato in più fasi svoltesi in momenti diversi dell'anno:



Il *management* dell'epatocarcinoma richiede l'intervento di figure diverse, per expertise e background culturale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico-terapeutico nonché di seguire il paziente a 360° nel proprio percorso oncologico. L'obiettivo dei sei appuntamenti webinar è stato quello di fare il punto della situazione sulla gestione multidisciplinare dell'epatocarcinoma (HCC) in Italia, soffermandosi in particolare sui bisogni di medici e pazienti. L'interattività degli incontri e la survey effettuata hanno consentito di individuare punti di forza e di debolezza nel management di quella che è una malattia oncologica la cui incidenza, ma anche la cui sopravvivenza, è in costante aumento.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

PREMESSA

Nell'ambito del progetto, sono stati discussi i seguenti punti:

- **L'importanza della gestione multidisciplinare del paziente e delle reti territoriali con un focus particolare sulla situazione italiana e sui bisogni dei medici e dei pazienti**
- **Le caratteristiche dei pazienti con HCC trattati con terapia sistemica, oggi, e i potenziali pazienti che potrebbero essere candidabili alla terapia sistemica; il ruolo della seconda linea e delle terapie locoregionali.**



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

**Intervista al
Responsabile Scientifico
del progetto:**

Prof. Bruno Daniele

Direttore U.O.C. Oncologia P.O. Ospedale del Mare



CLICCA QUI E GUARDA IL VIDEO



SURVEY

SURVEY

Nel periodo che ha preceduto i sei eventi è stata compilata una survey dai medici coinvolti con l'obiettivo di analizzare alcuni aspetti che sarebbero stati discussi successivamente negli eventi.

Domande:

- ▶ **Qual è la sua disciplina?**
- ▶ **Nel suo centro c'è un team multidisciplinare (TMD) in cui discutere i casi di HCC?**
- ▶ **Il TMD è dedicato esclusivamente all'HCC?**
- ▶ **Quali specialisti partecipano al TMD?**
- ▶ **Tutti i casi di epatocarcinoma vengono discussi nel TMD?**
- ▶ **Quale ritiene siano le criticità del TMD del suo ospedale?**
- ▶ **Nella sua regione esiste una rete dell'epatocarcinoma per la gestione tra centri diversi?**
- ▶ **In media quante chemioembolizzazione tras-arteriosa (TACE) ricevono i pazienti con HCC prima di passare alla successiva strategia di trattamento (terapia sistemica o best supportive care o altro)?**



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

SURVEY

- ▶ Ai pazienti con HCC che afferiscono al suo centro si prescrive il trattamento di radioembolizzazione (TARE)?
- ▶ Quanti pazienti ogni anno iniziano una terapia sistemica di prima linea per HCC nella sua pratica clinica / nel suo ospedale?
- ▶ Qual è la percentuale di pazienti che iniziano una terapia sistemica per HCC di seconda linea?
- ▶ PRIMA LINEA - Quale o quali terapie sistemiche ha utilizzato negli ultimi sei mesi?
- ▶ SECONDA LINEA - Quale o quali terapie sistemiche ha utilizzato negli ultimi sei mesi?



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

SURVEY

Alla survey hanno partecipato prevalentemente due figure professionali, l'epatologo e l'oncologo, in misura minore il radiologo interventista e il chirurgo epatobiliare. Globalmente **l'80% dei partecipanti ha dichiarato di avere un team multidisciplinare dedicato all'HCC nel proprio centro, senza grosse differenze tra le varie regioni.**

Gli specialisti maggiormente presenti alle riunioni multidisciplinari sono stati l'epatologo, l'oncologo, il radiologo interventista e il chirurgo epatobiliare.

Il chirurgo trapiantologico è presente, nel complesso, in un quarto dei gruppi multidisciplinari; un dato, questo, in linea con l'ultraspecializzazione di tale figura, presente in pochi centri ma uniformemente distribuiti sul territorio nazionale.

Nella maggior parte dei centri più del 50% dei casi di HCC non viene discusso in ambito multidisciplinare; tale aspetto, di difficile interpretazione in assenza di ulteriori precisazioni circa le cause, lascerebbe intendere che non sempre si ritiene necessario discutere un caso clinico con i colleghi quando invece la condivisione e la discussione rappresentano il principio della buona pratica clinica in una patologia di tale complessità.

Tra le criticità principali riportate dagli intervistati, al primo posto vi è il mancato coinvolgimento di tutti gli specialisti seguito dalla scarsa frequenza delle riunioni e dalla modalità di approccio ai casi; tali criticità sono di tipo organizzativo e possono essere affrontate e implementate. Degna di nota è però la segnalazione, da parte di un quinto dei partecipanti, di conclusioni finali non vincolanti ovvero quando vi è discrepanza tra la decisione scaturita dalla riunione e il percorso terapeutico successivamente intrapreso dal paziente. Tale dato può essere spiegato, ad esempio, col rifiuto da parte del paziente di eseguire la procedura proposta o con un cambiamento nelle condizioni cliniche.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

SURVEY

Risulta utile, in tal caso, aggiornare il team sul prosieguo terapeutico del paziente nelle sedute successive motivando la nuova decisione. L'assenza di una rete dell'HCC per la gestione di pazienti tra centri diversi, riportata da poco meno della metà degli intervistati, mette in luce un punto debole nell'assistenza diagnostico-terapeutica di quella che non può essere considerata una patologia rara bensì una patologia di frequente riscontro anche in centri periferici.

Andando in dettaglio sui trattamenti, la maggior parte degli intervistati riporta che i propri pazienti ricevono non più di due procedure TACE nel corso della loro storia clinica; tale dato è in linea con un corretto approccio terapeutico al paziente. Difatti, **un maggior numero di TACE eseguite indica, generalmente, una malattia di per sé poco responsiva ai trattamenti locoregionali e per la quale bisogna pensare ad un'alternativa terapeutica.** Il trattamento di radioembolizzazione viene prescritto da circa 4/5 degli intervistati; tuttavia solo una metà di essi può disporre di tale tecnica all'interno del proprio centro. Questo aspetto risulta interessante se si tiene conto che, al momento, tutti gli studi di confronto tra radioembolizzazione e terapia sistemica sono risultati negativi. Evidentemente, la percezione nella pratica clinica della radioembolizzazione è comunque quella di una tecnica innovativa che può rappresentare un'opzione in pazienti senza valide alternative terapeutiche.

Focalizzandoci sui trattamenti sistemici, si evince che la metà degli intervistati, in media, visita meno di un paziente al mese candidabile a trattamento di I linea. Tale dato, tuttavia, non è uniforme tra le diverse realtà regionali lasciando intuire che vi sono differenze nel numero e nella distribuzione dei centri ad alta specializzazione. Per quel che riguarda la percentuale di pazienti che inizia una II linea, questa è sicuramente bassa e lievemente inferiore a quanto si evince dalla letteratura scientifica.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

SURVEY

Risulta, quindi, di fondamentale importanza la gestione multidisciplinare del paziente per trarre il massimo beneficio da una terapia di I linea e poter individuare il momento giusto per un trattamento di II linea, facendo particolare attenzione alla funzionalità epatica e al profilo di tossicità.

La survey ha evidenziato che il trattamento di I linea più utilizzato nei primi sei mesi del 2020 è stato il sorafenib, con un utilizzo crescente di lenvatinib, disponibile in Italia dalla fine del 2019. Da segnalare anche l'utilizzo dell'immunoterapia, attualmente non rimborsata ma somministrata nell'ambito di una sperimentazione clinica o di programmi di accesso precoce al farmaco. In II linea, oltre al regorafenib, rimborsato solo in pazienti tolleranti a sorafenib in I linea, una parte degli intervistati ha utilizzato sorafenib o ha fatto ricorso ad altri TKI (cabozantinib), farmaci antiangiogenetici (ramucirumab) e all'immunoterapia.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**



CAPITOLO 1

**Trattamento dell'epatocarcinoma:
scenario attuale**

CAPITOLO 1

La scelta del trattamento dell'epatocarcinoma, discussa in ambito multidisciplinare, deve essere valutata alla luce di alcuni fattori imprescindibili: il paziente, che è al centro della decisione con le sue necessità e le sue preferenze; la malattia, la cui estensione e la cui ripercussione sulle funzioni d'organo influenzano il programma terapeutico; le comorbidità ovvero l'insieme di patologie pregresse ed attuali nonché i farmaci assunti dal paziente; ultima, ma non per importanza, l'epatopatia di base su cui si sviluppa l'epatocarcinoma, il suo controllo e le sue complicanze.

Il sistema di stadiazione più diffusamente utilizzato è il BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) che si basa su diversi parametri: numero e dimensione dei noduli epatici, presenza di trombosi portale e/o metastasi; funzione epatica; performance status. La classificazione BCLC, pur suddividendo i pazienti in diverse classi di rischio e fornendo informazioni utili alla scelta terapeutica, non deve essere intesa come un sistema rigido bensì come un punto di partenza per iniziare la discussione in ambito multidisciplinare. Essa, infatti, non contempla alcune caratteristiche quali, ad esempio, la preferenza del paziente o le sue comorbidità che risultano essere fondamentali nella decisione per il singolo paziente e/o la biologia del tumore che potrebbe orientare in modo più performante la decisione terapeutica al di là del numero e caratteristiche dei noduli così come codificate dal sistema stadiativo.

Risulta pertanto utile optare per un **approccio personalizzato** alle caratteristiche di ciascun nodulo, in ciascun paziente, previa valutazione collegiale. Ciò è particolarmente importante per l'HCC multifocale e/o di grosse dimensioni che spesso necessita di terapie combinate e/o sequenziali.

Quanto detto sottolinea che è imprescindibile una corretta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dell'attesa qualità di vita di ogni singola arma terapeutica attuabile.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 1

Le terapie per l'epatocarcinoma possono essere suddivise in terapie locoregionali e terapie farmacologiche sistemiche.

Alle prime appartengono gli approcci chirurgici quali resezioni epatiche o trapianto epatico; gli approcci percutanei quali termoablazione ed alcolizzazione percutanea e gli approcci trans-arteriosi quale la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE). Sono riservati a pazienti in buone condizioni cliniche e con una buona aspettativa di vita la cui malattia è localizzata al fegato in assenza di trombosi neoplastica. Tali trattamenti hanno precise indicazioni e controindicazioni che andranno opportunamente prese in considerazione nell'ambito della discussione multidisciplinare ed il loro utilizzo è fortemente condizionato dalla presenza, nel team, delle figure professionali con adeguata expertise.

Il trapianto epatico, che è tra le poche opzioni terapeutiche in grado di guarire il paziente sia dall'epatocarcinoma che dall'epatopatia sottostante, è limitato dalla ridotta disponibilità di donatori e dalla conseguente lista d'attesa.

La termoablazione, che può avvenire con microonde o con radiofrequenze, è da preferirsi nei casi di singoli noduli, piccoli e profondi, mentre in caso di singoli noduli superficiali la resezione epatica, in assenza di controindicazioni, può considerarsi di scelta.

La TACE, sfruttando il circolo arterioso che è usato dal tumore in via preferenziale rispetto al circolo venoso portale, determina l'occlusione dei vasi che nutrono il tumore mediante sostanze embolizzanti. Tale tecnica può essere potenziata dall'associazione di microparticelle contenenti sostanze citotossiche (DEB-TACE) che vanno ad agire selettivamente sul tumore. La radioembolizzazione (TARE), invece, consiste nell'utilizzare microsferi radioattive, sfruttandone la duplice azione, embolizzante e citotossica.



Focus on:

**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 1

Le terapie sistemiche sono da riservarsi in prima istanza ai pazienti in stadio BCLC C, cioè pazienti con trombosi portale neoplastica e/o con malattia extraepatica, in buone condizioni cliniche e in assenza di scompenso epatico. Tuttavia, anche una quota di pazienti in stadio BCLC B possono essere candidati a terapia sistemica, se refrattari alla chemioembolizzazione o con un coinvolgimento epatico diffuso a tal punto da rendere irrealizzabile un controllo locale con i trattamenti locoregionali.

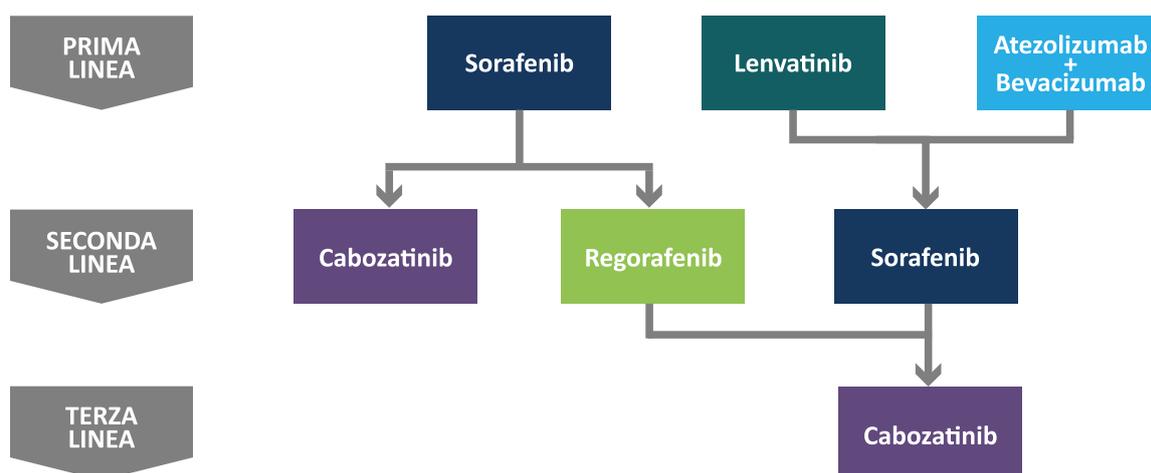


Fig1. HCC avanzato: scenario dei trattamenti sistemiche approvati



Focus on:
Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare

CAPITOLO 1

Ad oggi le uniche due terapie sistemiche disponibili e rimborsabili in Italia sono sorafenib e lenvatinib, entrambi farmaci orali. La combinazione atezolizumab-bevacizumab ha di recente ottenuto l'approvazione da parte di EMA, in prima linea, ma non è ancora disponibile in Italia.

Un possibile criterio di scelta tra i due farmaci è il diverso profilo di tollerabilità; sorafenib presenta una più elevata tossicità cutanea mentre lenvatinib percentuali più alte di ipertensione arteriosa. **Nel complesso, dai dati che derivano dallo studio REFLECT, di confronto tra sorafenib e lenvatinib, il profilo di tollerabilità dei due farmaci favorisce il lenvatinib se si tiene conto della più lunga durata di somministrazione di quest'ultimo. La percentuale di effetti collaterali, infatti, normalizzata in funzione della durata del trattamento, è stata inferiore nel braccio lenvatinib rispetto ai pazienti trattati nel braccio sorafenib (18,9 vs 19,7 episodi per paziente/anno).** Lo studio REFLECT ci ha fornito diverse altre informazioni sul confronto che, se applicate nella pratica clinica, possono ulteriormente guidare la scelta in prima linea.

Rispetto al sorafenib i pazienti trattati con lenvatinib hanno proseguito il trattamento per un periodo più lungo (5.7 vs 3.7 mesi) e hanno mostrato una superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione, tempo alla progressione tumorale e tasso di risposte misurate sia con i criteri mRECIST valutati dagli sperimentatori (24,1% vs 9,2%) che con i criteri mRECIST con valutazione indipendente (40.6% vs 12.4%). La valutazione complessiva della qualità di vita dei pazienti con i questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-HCC18 è risultata simile nei due gruppi. Tuttavia, i punteggi di alcuni domini specifici del questionario QLQ-C30 - ovvero role functioning (attività lavorative e di svago), dolore e diarrea sono peggiorati più precocemente nei pazienti trattati con sorafenib nei quali si è anche osservato un deterioramento più precoce dei domini nutrizione e immagine corporea misurati con il questionario QLQ-HCC18.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 1

In sostanza i risultati dello studio REFLECT hanno consentito di avere a disposizione un nuovo farmaco per la terapia di prima linea nei pazienti con epatocarcinoma avanzato, il lenvatinib, che associa al risultato favorevole sulla sopravvivenza globale (13.6 m vs 12.3 m) un maggiore e più prolungato controllo della malattia.

Outcome (valutazione del ricercatore con criteri m RECIST)	Lenvatinib n=478	Sorafenib n=476	HR
OS mediana, mesi (IC 95%)	13.6 (12.1 - 14.9)	12.3 (10.4 - 13.9)	0.92
PFS mediana, mesi (IC 95%)*	7.4 (6.9 - 8.8)	3.7 (3.6 - 4.6)	0.66
TTP mediano, mesi (IC 95%)*	8.9 (7.4 - 9.2)	3.7 (3.6 - 5.4)	0.63
ORR, n (%)*	115 (24)	44 (9)	

*P<.00001

Fig 2. HCC non resecabile: Lenvatinib vs Sorafenib. I risultati.

IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio (riduzione del rischio); HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression.

Kudo M, et al. Lancet. 2018;391:1163-1173



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 1

Per la seconda linea dopo sorafenib sono disponibili: regorafenib, esclusivamente in II linea, a progressione da sorafenib ed in pazienti con buona tolleranza al farmaco e cabozantinib in II o III linea. Per ramucirumab, nei pazienti con valori basali di alfafetoproteina ≥ 400 ng/ml si attende l'approvazione da parte di EMA e la rimborsabilità in Italia. Non autorizzati, invece, in Europa, gli immunoterapici pembrolizumab e nivolumab.

In seconda linea dopo lenvatinib è possibile utilizzare sorafenib, come è avvenuto anche nell'ambito dello studio REFLECT (Alsina et al) in cui circa un quarto dei pazienti ha ricevuto tale trattamento a progressione e come, del resto, avviene frequentemente nella pratica clinica. **Cabozantinib inoltre può essere utilizzato in pazienti che progrediscono al sorafenib come seconda o terza linea di trattamento, a seconda che sorafenib sia stato impiegato in prima o seconda linea**, sebbene al momento tale scelta non sia supportata da dati di letteratura.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**



CAPITOLO 2

Esperienza clinica maturata in Italia

CAPITOLO 2

Dai casi clinici trattati e dalle conseguenti discussioni intavolate, si evince che il paziente candidabile alle terapie sistemiche è un paziente per il quale non è più possibile utilizzare trattamenti locoregionali potenzialmente curativi, garantendo comunque una buona qualità di vita tramite la gestione ottimale degli effetti collaterali, anche in collaborazione con altri specialisti (es. dermatologo, cardiologo etc.). Dai casi clinici esaminati si evince che la scelta è condizionata da fattori clinici, ma anche dalla volontà del paziente la quale è sempre più presa in considerazione nel percorso terapeutico; per tale motivo è fondamentale una corretta comunicazione medico-paziente sulle indicazioni scaturite dalla discussione multidisciplinare.

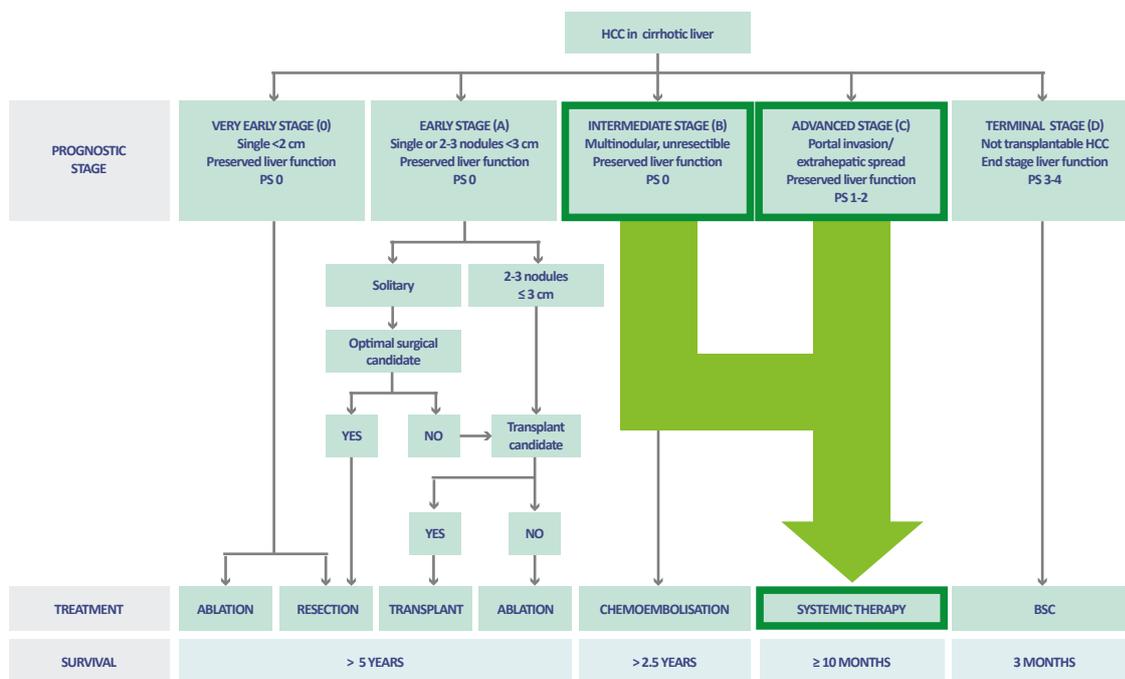


Fig 3. HCC avanzato. Opzioni di trattamento secondo la stadiazione BCLC. BSC, best-supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; PS, performance status. EASL. J Hepatol 2018;69:182 -236



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
 al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 2

Il passaggio dalla terapia locoregionale a quella sistemica è sicuramente un punto decisionale fondamentale in cui il team deve valutare pro e contro e soprattutto impedire la perdita di chance terapeutica legata, ad esempio, ad un ritardo nell'iniziare una terapia sistemica insistendo con terapie locoregionali non più efficaci o, viceversa, ricorrere prematuramente a terapie farmacologiche in pazienti teoricamente candidabili ad approcci locali ma dei quali non si ha disponibilità presso il proprio centro.

L'argomento "*stage migration*" (intesa come riclassificazione dei pazienti in differenti gruppi prognostici) ha fatto emergere, dalla discussione multidisciplinare, alcune criticità del sistema stadiativo BCLC, in particolar modo per lo stadio intermedio (BCLC B) che include popolazioni eterogenee sia in termini di estensione tumorale che funzionalità epatica, comprendendo pazienti sia in Child-Pugh A che B, caratterizzate, quindi, da prognosi differenti. Il BCLC per questi pazienti propone la TACE come unico trattamento di prima linea, ma non tutti i pazienti beneficiano della TACE allo stesso modo.

La metanalisi di Llovet riporta una mediana di sopravvivenza, in assenza di terapia, di circa 16 mesi per questi pazienti e di 19-20 mesi dopo trattamento di chemioembolizzazione (TACE). Tuttavia l'outcome dei pazienti in questo stadio è estremamente eterogeneo e può variare da 36-45 mesi nei pazienti con eccellente risposta al trattamento di chemioembolizzazione fino agli 11 mesi dei pazienti del braccio placebo dello studio SHARP.

Questa eterogeneità ha condotto alcuni Autori ad identificare parametri prognostici e scores tali da stratificare i pazienti dopo TACE, suggerendo differenti opzioni di trattamento. Sebbene la sottostadiazione dello stadio intermedio per facilitare l'allocazione al trattamento abbia una capacità prognostica soddisfacente, redistribuendo i pazienti nei vari stadi, rimane la



Focus on:

**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 2

necessità di una validazione esterna. Il sottogruppo B2, per esempio, comprende pazienti che più facilmente svilupperanno fallimento/refrattarietà alla TACE. Si tratta di pazienti oltre i criteri “up to 7” (HCC con sette come somma del diametro del tumore più grande + il numero delle lesioni) per i quali la terapia sistemica è più efficace nel migliorare la sopravvivenza.

In uno studio di coorte, retrospettivo multicentrico (Shimose et al), sia il trattamento con lenvatinib sia i criteri up-to-seven sono risultati associati in modo indipendente a una durata della PFS più lunga nei pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE. In particolare, in tale gruppo di pazienti, si sono osservate percentuali di risposta al trattamento (ORR e DCR) notevolmente più elevate per coloro che ricevevano lenvatinib rispetto a sorafenib e TACE dimostrando, quindi, che lenvatinib può essere raccomandato per i pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE.

Il downstaging è un altro punto da discutere in team multidisciplinare, specialmente in un paziente potenzialmente candidabile a trapianto epatico, seppur in assenza di solidi dati di letteratura a supporto.

Si è discusso, dunque, dell'uso della TACE nel downstaging dell'HCC, in pazienti al di fuori dei criteri di Milano, come metodica in grado di ridurre l'estensione tumorale, rendendo il paziente candidabile al trapianto. La risposta al downstaging anche solo parziale, ma che duri nel tempo è, infatti, segno di biologia tumorale favorevole. Pertanto, i pazienti con risposta al downstaging che perduri per almeno 3 mesi e con indici bioumorali favorevoli (AFP < 500 ng/ml) possono essere valutati per trapianto. I risultati della letteratura oggi disponibili circa la sopravvivenza dopo trapianto in pazienti così selezionati sono discordanti, sebbene alcuni Autori riferiscano tassi di sopravvivenza a 5 anni paragonabili a quelli che si ottengono in pazienti trapiantati entro i criteri di Milano.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 2

Il tema affrontato permette di sottolineare il concetto della possibilità di conversione dell'HCC, ovvero di ricondurre il paziente, attraverso il downstaging, a uno stadio di malattia in cui possono essere utilmente applicabili terapie "curative".

Futuro dell'epatocarcinoma: il paziente al centro, l'approccio futuro e le terapie di combinazione

A partire dal 2015, l'immunoterapia è stata testata nei pazienti con HCC con iniziali risultati promettenti. La monoterapia, tuttavia, in prima linea non si è dimostrata superiore al trattamento standard. Si è passati, pertanto, a studiare l'associazione di immunoterapia con farmaci antiangiogenetici e anche di immunoterapici tra loro, al fine di aumentarne l'efficacia, pur in presenza di una maggiore tossicità. La combinazione di atezolizumab (immunoterapico) e bevacizumab (antiangiogenetico), quale prima linea di terapia, si è dimostrata superiore al sorafenib, sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita. In fase avanzata di ricerca vi sono attualmente diversi studi clinici in cui si stanno testando diverse combinazioni, quali atezolizumab e cabozantinib, lenvatinib (inibitore di tirosin-chinasi) e pembrolizumab, durvalumab e tremelimumab (entrambi immunoterapici).

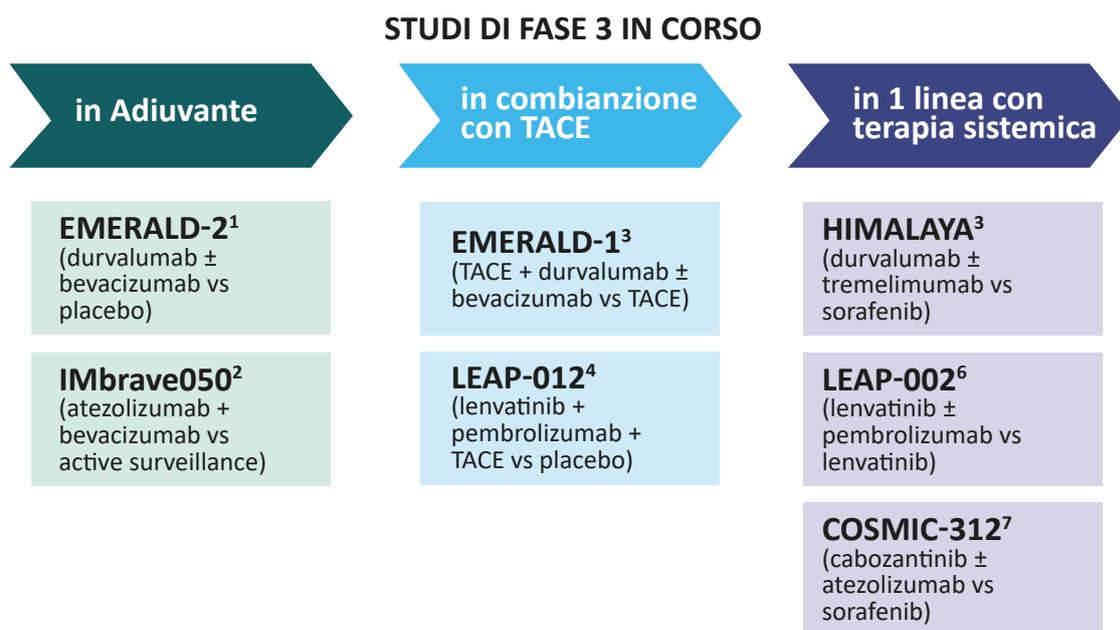
Oltre alla malattia avanzata, tali combinazioni sono in studio anche nella malattia locoregionale, ad esempio, in associazione alla TACE o come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica/termoablazione, sottolineando che il futuro sarà sempre più basato sull'integrazione delle diverse figure del team multidisciplinare.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

CAPITOLO 2

Dai casi clinici trattati e dalle conseguenti discussioni intavolate, si evince che il paziente candidabile alle terapie sistemiche è un paziente per il quale non è più possibile utilizzare trattamenti locoregionali potenzialmente curativi, garantendo comunque una buona qualità di vita tramite la gestione ottimale degli effetti collaterali, anche in collaborazione con altri specialisti (es. dermatologo, cardiologo etc.). Dai casi clinici esaminati si evince che la scelta è condizionata da fattori clinici ma anche dalla volontà del paziente la quale è sempre più presa in considerazione nel percorso terapeutico per cui è fondamentale in tal senso una corretta comunicazione medico-paziente sulle indicazioni scaturite dalla discussione multidisciplinare.



HCC, hepatocellular carcinoma; IO, immuno-oncology; TACE, transarterial chemoembolization
1. ClinicalTrials.gov. NCT03847428. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847428>; 2. ClinicalTrials.gov. NCT04102098. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04102098>; 3. ClinicalTrials.gov. NCT03779257. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779257>; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04246177. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04246177>; 5. ClinicalTrials.gov. NCT03290451. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03290451>; 6. ClinicalTrials.gov. NCT03713559. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713559>; 7. ClinicalTrials.gov. NCT03755791. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755791> (all accessed September 2020).

Fig4. HCC. Studi di associazione di fase 3, in corso.



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**

REFERENZE

1. Kudo M. Lenvatinib may drastically change the treatment landscape of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7:1-19.
2. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
3. Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C, Trevisani F. Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a Subclassification. *Liver Cancer*. 2019 Mar;8(2):78-91. doi: 10.1159/000489791. Epub 2018 Jun 27. PMID: 31019899; PMCID: PMC6465743.
4. 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 4; 391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1



Focus on:
**Il paziente con Epatocarcinoma
al centro del Team Multidisciplinare**