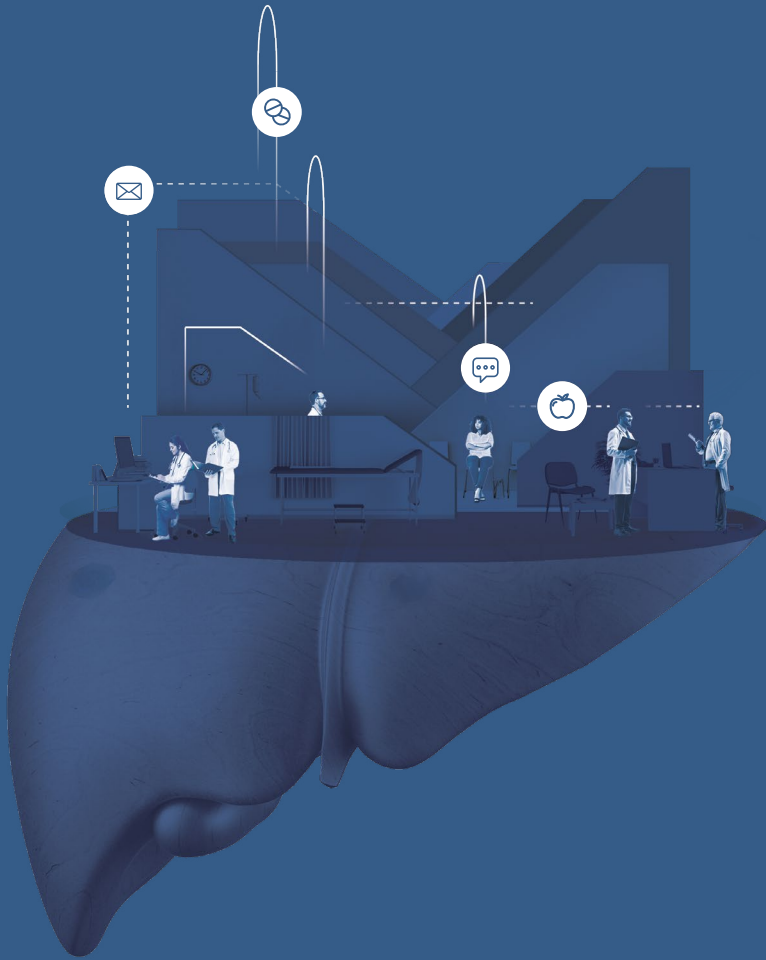


Volume 2

Oltre la terapia

Nuove sfide nella gestione multidisciplinare
del paziente con HCC: focus sul paziente
dismetabolico e sul percorso trapiantologico



Paola Carrai - Andrea Dalbeni
Chiara Mazzarelli - Ilaria Prandoni

L'epatocarcinoma (HCC) è una patologia con un impatto crescente nella popolazione con disfunzioni metaboliche, rappresentando una sfida clinica complessa che richiede un approccio multidisciplinare.

L'associazione tra HCC e dismetabolismo, in particolare nel contesto della steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), sta ridefinendo i criteri di prevenzione, diagnosi e trattamento.

Il trapianto di fegato rappresenta una strategia curativa per i pazienti selezionati con HCC. L'accesso a questa opzione è regolato da criteri stringenti e richiede strategie mirate per ottimizzare gli esiti clinici.

In questo volume verranno approfondite le tematiche relative alle sfide e alle opportunità nella gestione del paziente con HCC e dismetabolismo, nonché gli aspetti chiave del trapianto di fegato nel trattamento di questa tipologia di tumore.

Volume 2

Oltre la terapia

**Nuove sfide nella gestione multidisciplinare
del paziente con HCC: focus sul paziente
dismetabolico e sul percorso trapiantologico**

Crediti

Autori della pubblicazione:

Paola Carrai

Epatologa, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Andrea Dalbeni

Epatologo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Chiara Mazzealli

Epatologa, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Paola Prandoni

Psicologa Clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Indice

1. Prefazione	4
2. Nuove sfide e prospettive nella gestione attuale dell'HCC	5
3. La gestione dell'HCC nel paziente dismetabolico: nuove prospettive in un modello multidisciplinare	6
3.1 Il paziente dismetabolico e l'HCC	6
3.1.1 <i>Obesità</i>	6
3.1.2 <i>Diabete e insulino-resistenza</i>	7
3.2 Diagnosi e stratificazione del rischio	7
3.2.1 <i>Biomarcatori diagnostici</i>	8
3.2.2 <i>Stratificazione del rischio</i>	10
3.3 Un approccio multidisciplinare alla diagnosi e al trattamento	10
3.3.1 <i>Benefici del team multidisciplinare e centralità del paziente</i>	11
3.3.2 <i>Limiti, sfide organizzative e ruolo della leadership nell'implementazione dell'approccio multidisciplinare</i>	11
4. HCC e percorso del trapianto: dalla lista d'attesa al follow-up	16
4.1 Dai criteri di eleggibilità alla stratificazione per l'accesso al trapianto	16
4.1.1 <i>Criteri di eleggibilità</i>	16
4.1.2 <i>Stratificazione del rischio, prioritizzazione e beneficio del trapianto</i>	17
4.1.3 <i>Bridging therapies e down-staging</i>	18
4.2 Implicazioni psicologiche lungo il percorso del trapianto	19
4.2.1 <i>L'importanza dell'intervento psicologico nel percorso del trapianto</i>	20
4.2.2 <i>Post-Traumatic Growth: paziente e caregiver</i>	20
4.3 Post-trapianto: monitoraggio, sorveglianza e follow-up	21
4.3.1 <i>Strategie di sorveglianza</i>	21
4.3.2 <i>RETREAT score</i>	22
4.3.3 <i>Prevenzione della recidiva di malattia metabolica dopo trapianto di fegato</i>	22
5. Conclusioni	26

1. Prefazione

L'epatocarcinoma (HCC) è una patologia con un impatto crescente nella popolazione con disfunzioni metaboliche, rappresentando una sfida clinica complessa che richiede un approccio multidisciplinare. L'associazione tra HCC e dismetabolismo, in particolare nel contesto della malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), sta ridefinendo i criteri di prevenzione, diagnosi e trattamento.

L'identificazione precoce del paziente a rischio, la stratificazione prognostica e l'ottimizzazione del percorso terapeutico sono elementi chiave nella gestione di questi pazienti.

Il trapianto di fegato rappresenta una strategia curativa per i pazienti selezionati con HCC. L'accesso a questa opzione è regolato da criteri stringenti e richiede strategie mirate per ottimizzare gli esiti clinici.

L'evoluzione delle terapie locoregionali e sistemiche, l'adozione di strumenti diagnostici più sensibili nei pazienti con obesità e la crescente integrazione della telemedicina stanno trasformando il percorso clinico dei pazienti con HCC, offrendo nuove opportunità di trattamento.

In questo volume verranno approfondite le tematiche relative alle sfide e alle opportunità nella gestione del paziente con HCC e dismetabolismo, nonché gli aspetti chiave del trapianto di fegato nel trattamento di questa tipologia di tumore.

2. Nuove sfide e prospettive nella gestione attuale dell'HCC

Negli ultimi anni, il **profilo epidemiologico** dell'**epatocarcinoma** (HCC) è profondamente **cambiato**. Se un tempo le principali eziologie erano legate a epatopatie virali e alcol-correlate, oggi il peso della disfunzione metabolica è in costante aumento. L'associazione tra **HCC** e steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (**MASLD**) sta emergendo come un **nuovo paradigma clinico**, con implicazioni rilevanti in termini di diagnosi precoce, sorveglianza e trattamento. La crescente prevalenza di obesità e diabete ha contribuito a modificare il panorama dell'HCC, rendendo necessaria una revisione delle strategie di gestione per questi pazienti.¹

L'HCC nel paziente con disfunzione metabolica pone sfide diagnostiche e terapeutiche che richiedono un **approccio multidisciplinare** sempre più strutturato. La gestione ottimale di questi pazienti non può prescindere dalla collaborazione tra epatologi, oncologi, chirurghi, radiologi e specialisti in malattie metaboliche. L'uso di strumenti diagnostici avanzati, l'evoluzione delle terapie locoregionali e sistemiche e il potenziamento della telemedicina permettono di ottimizzare i percorsi di cura, garantendo una presa in carico più efficace e personalizzata.^{2,3}

Il **trapianto di fegato** rappresenta una delle poche strategie curative per l'HCC, ma la **selezione dei pazienti candidabili** rimane una **sfida**.⁴

Riferimenti bibliografici

1. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 4;16(3):666.
2. Oh JH, Sinn DH. Multidisciplinary approach for hepatocellular carcinoma patients: current evidence and future perspectives. *J Liver Cancer*. 2024 Mar;24(1):47-56.
3. Choi DT, et al. Using Telemedicine to Facilitate Patient Communication and Treatment Decision-Making Following Multidisciplinary Tumor Board Review for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2023 Jun;54(2):623-631.
4. Phoolchund AGS, Khakoo SI. MASLD and the Development of HCC: Pathogenesis and Therapeutic Challenges. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 6;16(2):259.

3. La gestione dell'HCC nel paziente dismetabolico: nuove prospettive in un modello multidisciplinare

3.1 Il paziente dismetabolico e l'HCC

Lo sviluppo dell'HCC può essere associato a diversi fattori di rischio, tra cui infezioni virali, steatosi epatica non alcolica (NAFLD)/steatoepatite non alcolica (NASH), recentemente rinominate MASLD e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), per meglio rifletterne la patogenesi, consumo di alcol, ed esposizione a tossine. L'80%-85% degli HCC insorgono in soggetti da epatopatia cronica/cirrosi.^{1, 2} In passato, le infezioni virali da virus epatite B ed epatite C erano la causa principale di HCC. Oggi, grazie all'introduzione della vaccinazione per epatite B e di efficaci terapie antivirali, il loro impatto è progressivamente diminuito.² Al contrario, l'incidenza e la prevalenza della MASLD, e della MetALD (malattia epatica metabolica associata a consumo di alcol), sono in rapido aumento a livello globale.^{3, 4}

L'HCC associato al **MASLD** e **MetALD** oggi, pertanto, rappresenta un **crescente problema clinico**.² L'analisi del database Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group evidenzia un aumento significativo della prevalenza dell'HCC associato a MASLD in Italia, diagnosticata nel 68,4% dei pazienti con HCC. In particolare, la percentuale di S-MASLD (MASLD a singola eziologia)-HCC è passata dal 3.6% nel 2002-2003 al 28.9% nel 2018-2019.⁵

La prevalenza globale della MASLD si attesta intorno al 25% e comprende un ampio spettro di patologie, dalla semplice steatosi (*nonalcoholic fatty liver*, NAFL), allo sviluppo di MASH, che può evolvere in cirrosi o che può predisporre allo sviluppo di HCC.^{3, 6} Si stima che la prevalenza della MASH aumenterà fino al 56% nel 2030 in diversi Paesi.^{3, 7}

La MASLD è strettamente correlata alla sindrome metabolica ed è associata a obesità, insulino-resistenza (IR) e iperlipidemia. In particolare, obesità e IR favoriscono uno stato di infiammazione cronica, alterazioni del metabolismo lipidico e un ambiente pro-cancerogeno che promuove lo sviluppo dell'HCC.^{3, 8}

La MASLD, altresì, condivide fattori di rischio con altre condizioni della sindrome metabolica e il rischio di progressione aumenta con l'accumularsi di questi.

La crescente prevalenza di comorbidità metaboliche nei pazienti con malattia epatica avanzata suggerisce un'evoluzione parallela di queste condizioni, con un impatto combinato sullo sviluppo di complicanze epatiche ed extraepatiche.⁹

3.1.1 *Obesità*

L'obesità è un fattore di rischio indipendente per l'HCC, contribuendo al suo sviluppo attraverso molteplici meccanismi, tra i quali l'infiammazione cronica, il rimodellamento del tessuto adiposo, l'alterazione del microbiota intestinale, fattori genetici ed epigenetici e lo stress ossidativo.¹⁰ Inoltre, l'**obesità** è strettamente associata alla **progressione della MASLD**, alla sua evoluzione in MASH e successivamente allo sviluppo di HCC. Pertanto, la perdita di peso, ottenuta attraverso modifiche dello stile di vita, rappresenta un intervento cruciale nel contesto della MASLD, essendo correlata alla regressione della steatosi, della steatoepatite e della fibrosi, con un potenziale impatto nella prevenzione dell'HCC attraverso la modulazione del decorso naturale della malattia. I pazienti che ottengono una riduzione del peso $\geq 10\%$ sono quelli in cui si osservano i maggiori benefici in termini di miglioramento istologico e regressione della fibrosi. Pertanto, indipendentemente dal livello di rischio di MASLD, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a intraprendere **modifiche personalizzate dello stile di vita** e a mantenere un adeguato controllo del peso.^{11, 12}

3.1.2 *Diabete e insulino-resistenza*

Il **diabete mellito di tipo 2** (DMT2) è un importante fattore di rischio per lo sviluppo della MASLD e la progressione della fibrosi epatica.¹³ L'IR favorisce l'infiammazione, lo stress ossidativo e l'attivazione di specifiche vie cellulari, oltre a promuovere l'anabolismo e l'accumulo di grasso epatico.¹⁴

Numerosi studi epidemiologici hanno confermato l'**associazione tra DMT2 e incidenza di HCC**, identificando il diabete come un fattore di rischio indipendente per il carcinoma epatocellulare. I pazienti con scarso controllo glicemico a lungo termine presentano un rischio più elevato di HCC, che si riduce del 31% nei pazienti che hanno un buon controllo glicemico (HR 0.69; IC 95% 0.62 - 0.78).¹⁵ Con la progressione della malattia epatica, l'IR si aggrava e la disfunzione delle cellule beta pancreatiche peggiora, rendendo la gestione del diabete sempre più complessa. Questo contribuisce a un circolo vizioso in cui il diabete favorisce la progressione della MASLD, che a sua volta amplifica l'IR e il danno epatico.¹¹

3.2 Diagnosi e stratificazione del rischio

L'HCC associato a MASLD viene spesso diagnosticato in stadio avanzato, principalmente a causa della mancanza di strategie di sorveglianza efficaci e di criteri ben definiti per identificare i pazienti a rischio. Per migliorare la diagnosi precoce, è fondamentale **stratificare con maggiore precisione il rischio di HCC** nei pazienti con MASLD, al fine di individuare i pazienti che potrebbero beneficiare di programmi di sorveglianza mirati.¹⁶

La performance diagnostica degli strumenti utilizzati rappresenta un elemento cruciale per l'efficacia di tali strategie. Sebbene l'ecografia, con o senza il dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP), sia raccomandata per lo screening dell'HCC, la sua sensibilità e specificità risultano limitate nei pazienti con MASLD a causa dell'elevata prevalenza di obesità, che compromette la qualità delle immagini.^{17, 18} Alla luce di queste limitazioni, la ricerca di strumenti alternativi per la sorveglianza del MASLD-HCC è una priorità per migliorare la diagnosi precoce. I recenti progressi nelle tecnologie "omiche" hanno reso più accessibili le analisi genetiche ed epigenetiche, portando all'identificazione di numerosi biomarcatori potenzialmente utili, attualmente in fase di studio.¹⁶

3.2.1 Biomarcatori diagnostici

I **biomarcatori sierici** attualmente disponibili e in sviluppo per la diagnosi di HCC sono elencati in Tabella 1. Tuttavia, tra questi, solo l'**AFP è raccomandata** per la sorveglianza dell'HCC dalle principali Linee Guida.³ È stato osservato che i pazienti con MASLD-HCC tendono a presentare livelli di AFP inferiori rispetto a quelli con HCC di origine virale.¹⁹ Pertanto, al fine di migliorare il tasso di rilevazione dell'HCC potrebbe essere considerato l'uso combinato di più marcatori tumorali.²⁰

Il **punteggio GALAD** è un sistema di scoring utilizzato per la diagnosi di HCC, calcolato sulla base di diversi parametri: sesso, età, AFP, AFP-L3 e DCP. In uno studio che ha coinvolto una coorte di pazienti affetti da MASH con e senza HCC, il punteggio GALAD ha mostrato un'ottima performance diagnostica (*Area under receiver operating characteristic curve*, AUROC: 0,96), risultando significativamente superiore rispetto ad AFP (AUROC: 0,88), DCP (AUROC: 0,87) e AFP-L3 (AUROC: 0,86) considerati singolarmente.²¹

Biomarcatori attualmente disponibili	Evidenze riportate	Rif.
AFP	Capacità diagnostica modesta per l'HCC nei pazienti con MASLD (AUROC, 0.71–0.88).	21
DCP	La capacità diagnostica di DCP per MASLD-HCC è risultata simile a quella dell'AFP. L'uso combinato con AFP ha migliorato le prestazioni diagnostiche. Utilizzato per il calcolo del punteggio GALAD.	21
AFP-L3	La capacità diagnostica per MASLD-HCC è risultata simile a quella dell'AFP. Utilizzato per il calcolo del punteggio GALAD.	21

Biomarcatori in sviluppo	Evidenze riportate	Rif.
Livello ematico di ferro	L'aumento dei livelli sierici di ferro e della saturazione della transferrina è stato associato a un aumento del rischio di HCC nei pazienti con MASLD (HR, 2.91 e 2.02, rispettivamente).	22
Proteine	La midkina è stata associata ad un aumento della resa diagnostica nei pazienti MASLD con HCC negativo per AFP; il 59,2% dei pazienti con MASLD-HCC negativo per AFP presentava livelli elevati di midkina sierica. AIM non legato a IgM (IgM-free) ha mostrato performance diagnostiche migliori per MASH-HCC rispetto ad AFP o DCP (AUROC, 0.905–0.929). I livelli sierici di TSP-2 sono stati significativamente associati a fibrosi avanzata nei pazienti con MASH. Tra 164 pazienti con MASLD, l'HCC si è verificato solo in pazienti con alti livelli sierici di TSP-2.	16, 23, 24
Glicoproteina	I pattern di glicosilazione dell'alfa-1 glicoproteina acida possono servire come biomarcatori diagnostici per l'HCC negativo per AFP nei pazienti con MASLD.	25
Proteoglicano	Il glipicano-3 ha mostrato una capacità diagnostica modesta (AUROC, 0.759), simile all'AFP (AUROC, 0.763). Quando la sua misurazione è stata combinata con età, sesso, DCP e adiponectina, l'AUROC è aumentato a 0.948.	26
Glicopeptide	Gli N-glicopeptidi sito-specifici della vitronectina possono servire come biomarcatori diagnostici per MASH-HCC. Quando la loro misurazione è stata combinata insieme a quella della AFP, l'AUROC è stato di 0.834 e 0.847, rispetto a 0.791 dell'AFP da sola. Gli N-glicopeptidi sito-specifici dell'aptoglobina sierica hanno mostrato una migliore accuratezza diagnostica per MASH-HCC rispetto all'AFP.	27, 28
Citochina (adipochina)	L'adiponectina ha mostrato una capacità diagnostica leggermente migliore (AUROC, 0.770) rispetto all'AFP (AUROC, 0.763). Quando la sua misurazione è stata combinata con i parametri età, sesso, DCP e glipicano-3, l'AUROC è aumentato, arrivando a 0.948.	26
DNA libero circolante (cell-free DNA, cfDNA)	La mutazione del promotore TERT (C228T) nel cfDNA sierico ha mostrato una migliore capacità diagnostica per l'HCC precoce associato a MASLD rispetto ad AFP e DCP. I biomarcatori di metilazione nel cfDNA hanno migliorato le performance diagnostiche quando la loro misurazione è stata combinata con quella della AFP.	29, 30
microRNA	In uno studio recente, i livelli di espressione di miR-182, miR-301a e miR-373 esosomiali, sia nel siero e che nel liquido ascitico, risultavano più elevati nei pazienti con cirrosi da MASH che avevano HCC rispetto a quelli che non avevano anche HCC.	31

Tabella 1 da rif. 16. Biomarcatori diagnostici attualmente disponibili e quelli potenzialmente utilizzabili in futuro per l'HCC associato alla steatosi epatica non alcolica.

AFP: Alfa-fetoproteina; HCC: Epatocarcinoma; MASLD: Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica; AUROC: Area under receiver operating characteristic curve; DCP: Decarbossiprotrombina; AFP-L3: Isoforma L3 dell'AFP; HR: Hazard Ratio; IgM: Immunoglobulina M; AIM: Inibitore dell'apoptosi dei macrofagi; TSP-2: Trombospondina-2; MASH: Steatoepatite associata a disfunzione metabolica; TERT: Transcriptasi inversa della telomerasi; cfDNA: DNA libero circolante; miR: microRNA.

3.2.2 Stratificazione del rischio

La **stratificazione del rischio** nei pazienti con MASLD è cruciale per identificare i soggetti con maggiore predisposizione allo sviluppo del tumore e ottimizzare le strategie di sorveglianza. In questo contesto, **punteggi di rischio poligenico** (PRS) possono rappresentare uno strumento promettente.³² Uno studio del 2021 condotto da Bianco *et al.* ha approfondito l'utilizzo dei PRS per la stratificazione del rischio di HCC nei pazienti con MASLD. Gli autori hanno impiegato il PRS-HFC, un *tool* derivato dalla combinazione di varianti nei geni PNPLA3, TM6SF2, GCKR e MBOAT7, note per predisporre a steatosi. Il punteggio è stato poi modificato e adattato per includere la variante rs72613567 di HSD17B13, dando origine al PRS-5, con l'obiettivo di affinare ulteriormente la predizione del rischio di HCC. I risultati dello studio hanno evidenziato che i PRS predicono il rischio di HCC in modo più accurato rispetto all'analisi delle singole varianti genetiche. Inoltre, i dati suggeriscono una relazione causale tra il contenuto di grasso epatico e lo sviluppo dell'HCC. I PRS potrebbero, quindi, rappresentare uno strumento utile a predire in modo non invasivo il rischio di HCC in individui con MASLD e dismetabolismo, indipendentemente dalla presenza di fibrosi epatica severa.³² Sebbene questi risultati siano promettenti, è probabile che l'applicazione clinica dei PRS richieda l'integrazione con altri parametri clinici per migliorarne le prestazioni predittive. In questa prospettiva, **modelli di valutazione del rischio combinati** potrebbero portare a ulteriori miglioramenti nell'accuratezza della valutazione e stratificazione del rischio. Lee *et al.* hanno proposto un modello predittivo basato su età, conta piastrinica e *stiffness* epatica, che ha mostrato una buona capacità discriminante (AUROC: 0,78).³³ Analogamente, Ioannou *et al.* hanno sviluppato un modello che include età, sesso, diabete, *Body mass index* (BMI), conta piastrinica, albumina sierica e il rapporto aspartato aminotransferasi (AST)/√alanina aminotransferasi (ALT), ottenendo un AUROC di 0,75.³⁴

L'integrazione di variabili genetiche con parametri clinici e laboratoristici potrebbe, in futuro, migliorare significativamente la capacità di predizione del rischio di HCC nei pazienti con MASLD. L'obiettivo è, dunque, lo sviluppo di modelli multifattoriali in grado di ottimizzare le strategie di sorveglianza, con un impatto positivo sulla diagnosi precoce e sugli outcome a lungo termine.³⁵

3.3 Un approccio multidisciplinare alla diagnosi e al trattamento

Data la complessità dell'epatocarcinoma, la sua Gestione richiede un **approccio multidisciplinare** che coinvolga epatologi, chirurghi epato-biliari e trapiantologi, oncologi, radiologi, radioterapisti, diabetologi. Inoltre, in questo contesto l'integrazione precoce della medicina palliativa è sempre più riconosciuta come un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita del paziente.^{36, 37} Un approccio multidisciplinare è cruciale, poiché le **decisioni terapeutiche** devono essere **personalizzate** considerando diversi fattori, tra cui la funzionalità epatica, le caratteristiche del tumore, la presenza di comorbidità, in particolare ad oggi quelle metaboliche, e non per ultime le preferenze del paziente.³⁶

La discussione dei casi all'interno di un tumor board multidisciplinare (*Multidisciplinary Liver Tumor Board*, MDT) ha dimostrato di migliorare gli esiti clinici, consentendo una diagnosi precoce, una riduzione dei tempi di trattamento e un maggiore accesso a terapie curative.^{38, 36} Diversi studi, inoltre, hanno evidenziato un'associazione tra l'adozione di un approccio multidisciplinare e un incremento della sopravvivenza globale (OS) e una maggiore soddisfazione dei pazienti.^{36, 39, 40, 41, 42}

3.3.1 Benefici del team multidisciplinare e centralità del paziente

L'implementazione di un team multidisciplinare garantisce che la diagnosi e la stadiazione dell'HCC siano accurate e che le decisioni terapeutiche siano prese in modo olistico, il cui obiettivo ultimo è il bene del paziente. L'approccio multidisciplinare si associa a un più ampio utilizzo di terapie con intento curativo, contribuendo a una **significativa riduzione della mortalità**, sia per l'HCC che per la epatopatia sottostante. Il modello multidisciplinare dovrebbe dunque rappresentare lo standard di cura per i pazienti con HCC.⁴¹

La gestione multidisciplinare favorisce anche un approccio più personalizzato, integrando le preferenze del paziente nelle decisioni terapeutiche. Il coinvolgimento attivo del paziente può essere facilitato attraverso *open discussion*, in cui vengono esplorate le opzioni di trattamento in relazione alle sue preferenze.⁴³

L'adozione di un approccio multidisciplinare nella gestione dell'HCC è anche associata a una maggiore percentuale di diagnosi precoce. L'integrazione strutturata dell'approccio multidisciplinare all'interno dei centri sanitari potrebbe, infatti, migliorare la consapevolezza sull'HCC, promuovendo una sorveglianza più efficace.^{44, 45, 46}

3.3.2 Limiti, sfide organizzative e ruolo della leadership nell'implementazione dell'approccio multidisciplinare

Nonostante i benefici documentati, l'**implementazione** di un **approccio multidisciplinare** negli ospedali può presentare **criticità**, specialmente in contesti con risorse limitate.⁴⁷ Un elemento chiave per il successo del team multidisciplinare

è la composizione di un gruppo di specialisti dedicati, che includa almeno un chirurgo epato-biliare e/o un chirurgo dei trapianti, un oncologo o un epatologo con esperienza in carcinoma epatocellulare, un radioterapista oncologo, un radiologo interventista, un radiologo diagnostico, un patologo e, quando disponibile, un infermiere specializzato.³⁷ Inoltre, ogni paziente con HCC dovrebbe essere valutato da un team multidisciplinare esperto già alla prima presentazione della malattia e in ogni fase in cui sia prevista una modifica degli obiettivi terapeutici. Tutte le decisioni cliniche devono essere documentate per garantire un percorso assistenziale coeso e personalizzato.³⁷

L'utilizzo della **telemedicina** consente oggi anche ai centri spoke di partecipare attivamente ai team multidisciplinari, evitando la frammentazione della gestione dei pazienti nei contesti in cui non siano presenti tutte le figure specialistiche.^{47, 42} Tuttavia, affinché l'MDT funzioni in maniera ottimale è essenziale una **leadership efficace** del team, che garantisca un ambiente collaborativo, favorisca l'inclusività nelle decisioni cliniche e contribuisca alla risoluzione delle problematiche organizzative. Durante le riunioni multidisciplinari, è inoltre fondamentale che i clinici siano consapevoli di potenziali bias che potrebbero influenzare il processo decisionale. Per mitigarli, è utile definire chiaramente le responsabilità di ciascun membro del team e raccogliere feedback regolari sulle decisioni terapeutiche adottate, assicurando così un approccio equo e basato sulle migliori evidenze disponibili.³⁷ Infine, le preferenze del paziente devono rappresentare un elemento centrale nel processo decisionale, contribuendo a una gestione realmente personalizzata e condivisa del trattamento.³⁷

Riferimenti bibliografici

1. Bengtsson B, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2022 Jun;10(5):465-476.
2. Sharma N, et al. NAFLD-associated hepatocellular carcinoma (HCC) - A compelling case for repositioning of existing mTORc1 inhibitors. *Pharmacol Res.* 2024 Oct;208:107375.
3. Huang DQ, et al. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;18(4):223-238.
4. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84.
5. Vitale A, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut.* 2023 Jan;72(1):141-152.
6. White DL, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;10(12):1342-1359.e2.

7. Estes C, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):896-904.
8. Park EJ, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* 2010 Jan 22;140(2):197-208.
9. Mantovani A, et al. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 23;23(13):7007.
10. Rajesh Y, Sarkar D. Molecular Mechanisms Regulating Obesity-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 May 20;12(5):1290. 2018. Available at dietandcancerreport.org.
11. Zhang, Y. and Xu, C. (2024) Research Progress on Multidisciplinary Intervention for Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease and Related Liver Cancer. *Journal of Biosciences and Medicines*, 12, 178-189.
12. Vilar-Gomez E, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5.
13. Kwok R, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016 Aug;65(8):1359-68.
14. Vetrano E, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Type 2 Diabetes, and Non-viral Hepatocarcinoma: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. *Bio-medicines.* 2023 Feb 6;11(2):468.
15. Kramer JR, et al. Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2022 Jun;75(6):1420-1428.
16. Ueno M, et al. Risk factors and diagnostic biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma: Current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2022 Jul 21;28(27):3410-3421.
17. Kim TH, et al. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol.* 2019 Sep;25(3):245-263.
18. Harris PS, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 7;25(13):1550-1559.
19. Than NN, et al. Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2017 Feb 1;110(2):73-81.
20. Ertle JM, et al. A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion.* 2013;87(2):121-31.
21. Best J, et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;18(3):728-735.e4.
22. Yu YC, et al. Serum Biomarkers of Iron Status and Risk of Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022 Jan;31(1):230-235.
23. Sumida, Y, et al. (2020). Surveillance of Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty

Liver Disease. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10(8), 579.

24. Kozumi K, et al. Transcriptomics Identify Thrombospondin-2 as a Biomarker for NASH and Advanced Liver Fibrosis. *Hepatology*. 2021;74(5):2452-2466.
25. Liang J, et al. Evaluation of AGP Fucosylation as a Marker for Hepatocellular Carcinoma of Three Different Etiologies. *Sci Rep*. 2019 Aug 9;9(1):11580.
26. Caviglia GP, et al. Biomarkers of Oncogenesis, Adipose Tissue Dysfunction and Systemic Inflammation for the Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cancers* (Basel). 2021;13(10):2305.
27. Zhu J, et al. Glycopeptide Biomarkers in Serum Haptoglobin for Hepatocellular Carcinoma Detection in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Proteome Res*. 2020 Aug 7;19(8):3452-3466.
28. Lin Y, et al. A Panel of Glycopeptides as Candidate Biomarkers for Early Diagnosis of NASH Hepatocellular Carcinoma Using a Stepped HCD Method and PRM Evaluation. *J Proteome Res*. 2021 Jun 4;20(6):3278-3289.
29. Akuta N, et al. TERT Promoter Mutation in Serum Cell-Free DNA Is a Diagnostic Marker of Primary Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oncology*. 2021;99(2):114-123.
30. Lewin J, et al. Plasma cell free DNA methylation markers for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a case control study. *BMC Gastroenterol*. 2021 Mar 25;21(1):136.
31. Muhammad Yusuf AN, et al. Potential biomarkers in NASH-induced liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma: A preliminary work on roles of exosomal miR-182, miR-301a, and miR-373. *Malays J Pathol*. 2020 Dec;42(3):377-384.
32. Bianco C, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol*. 2021 Apr;74(4):775-782.
33. Lee JS, et al. Liver Stiffness-Based Risk Prediction Model for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cancers* (Basel). 2021 Sep 11;13(18):4567.
34. Ioannou GN, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*. 2019 Sep;71(3):523-533.
35. Fassio E, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Can we stratify at-risk populations? *World J Hepatol*. 2022 Feb 27;14(2):354-371.
36. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers* (Basel). 2024 Feb 4;16(3):666.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2024.
38. Yopp AC, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1287-95.
39. Agarwal PD, et al. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma Improves Access to Therapy and Patient Survival. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;51(9):845-849.
40. Chang TT, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB* (Oxford). 2008;10(6):405-11.
41. Daher D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023 Mar;23(1):127-142.

42. Seif El Dahan K, et al. Multidisciplinary care for patients with HCC: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2023 Apr 26;7(5):e0143.
43. Byrd K, et al. Role of Multidisciplinary Care in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2021 Jan;41(1):1-8.
44. Zhang J, et al. Impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of patients with liver tumours. *Curr Oncol*. 2013 Apr;20(2):e123-31.
45. Wolf E, et al, et al. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 2021 Feb;73(2):713-725.
46. Singal AG, et al. Multicenter Randomized Clinical Trial of a Mailed Outreach Strategy for Hepatocellular Carcinoma Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;20(12):2818-2825.e1.
47. Berardi R, et al. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. *Cancer Manag Res*. 2020 Sep 30;12:9363-9374.
48. Soukup T, et al. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc*. 2018 Jan 19;11:49-61.

4. HCC e percorso del trapianto: dalla lista d'attesa al follow-up

4.1 Dai criteri di eleggibilità alla stratificazione per l'accesso al trapianto

4.1.1 Criteri di eleggibilità

L'algoritmo terapeutico per l'HCC si basa sul sistema di stadiazione *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), e, ad oggi, il trapianto di fegato (LT) rimane la terapia che offre il maggiore beneficio in termini di sopravvivenza.^{1,2} Nel 1996, Mazzaferro *et al.* hanno dimostrato che il LT è più efficace nei pazienti con una massa tumorale che rientra nei cosiddetti **criteri di Milano** (singola lesione ≤ 5 cm o fino a tre lesioni, ciascuna ≤ 3 cm, senza coinvolgimento vascolare o diffusione extraepatica).³ Quando tali criteri sono rispettati, la sopravvivenza supera i 5 anni in circa l'80% dei pazienti.^{1,4} Nonostante i criteri di Milano siano fondamentali, questi si basano su parametri morfologici e consentono l'accesso a LT solo al 30% dei pazienti con HCC.^{5,6} Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che alcuni pazienti con tumori al di fuori dei criteri di Milano possono comunque ottenere esiti favorevoli dopo LT.⁷ Dopo la pubblicazione dei criteri di Milano, Yao *et al.*, nel 2001, hanno proposto i **criteri dell'Università della California di San Francisco (UCSF)**, nei quali le dimensioni tumorali venivano ampliate. Secondo tali criteri, infatti, un paziente può essere candidato a LT se presenta le seguenti possibili condizioni: tumore singolo $\leq 6,5$ cm (diametro tumorale totale ≤ 8 cm) e un numero di lesioni ≤ 3 , tutte devono avere dimensione $\leq 4,5$ cm (diametro tumorale totale ≤ 8 cm).⁸ I pazienti che rientravano in questi criteri hanno mostrato tassi di sopravvivenza del 90% a 1 anno e del 75,2% a 5 anni dopo LT, rispetto a un tasso di sopravvivenza a 1 anno del 50% nei pazienti con tumori che non soddisfacevano i criteri UCSF.⁸

Nel 2009, per superare la limitazione del numero di lesioni tumorali stabilite dai criteri di Milano, sono stati introdotti i **criteri Up-to-Seven** che stabiliscono come un HCC con un valore massimo di 7, dato dalla somma del numero di lesioni e della dimensione (in cm) della lesione più grande, senza invasione vascolare, può avere esiti di sopravvivenza comparabili a quelli dei pazienti che rientrano nei criteri di Milano.^{9,5}

Il gruppo di Takada *et al.* ha sviluppato nel 2007 i **criteri di Kyoto**, basati sui livelli di decarbossiprotrombina (DCP), anche nota come *protein induced by vitamin K absence or antagonist-II* (PIVKA-II). Questi criteri consentono un'estensione sicura dei criteri di Milano fino a un massimo di 10 noduli, ciascuno con diametro ≤ 5 cm, e livelli di DCP ≤ 400 mAU/ml.¹⁰

I **criteri di Toronto**, proposti nel 2011, prevedono la selezione per il LT sulla base di una biopsia tumorale pre-trapianto, indipendentemente dal numero e dalle dimensioni del tumore. In questo caso, il LT è indicato per i pazienti con HCC non scarsamente differenziato alla biopsia ("*not poorly differentiated*").¹¹ Questa strategia consente un'estensione delle indicazioni al LT senza vincoli morfologici, pur richiedendo necessariamente una conferma istologica pre-trapianto. Nel 2016, una revisione dei criteri ha introdotto ulteriori requisiti, includendo l'assenza di sintomi correlati al tumore, al fine di migliorare la selezione dei candidati.¹² Infine, diversi biomarcatori sono stati utilizzati per valutare l'aggressività dell'HCC. **L'AFP** è il biomarcatore più ampiamente impiegato e, per questo motivo, è stata integrata in diversi sistemi di classificazione. In particolare, nel 2018 è stato proposto il **modello Metroticket 2.0**, che considera non solo il numero e le dimensioni del tumore, ma anche i livelli sierici di AFP. Questo modello ha mostrato una capacità predittiva della sopravvivenza a 5 anni dopo trapianto di fegato con un'accuratezza di 0,721 (CI 95%: 0,648-0,793%), superiore a quella dei criteri di Milano, UCSF e Up-to-Seven ($p < 0,001$).¹³

4.1.2 Stratificazione del rischio, prioritizzazione e beneficio del trapianto

Il **beneficio del trapianto (BT)** rappresenta un criterio fondamentale nella selezione e prioritizzazione dei pazienti candidati al trapianto di fegato. Questo approccio si basa sul confronto tra la sopravvivenza attesa post-trapianto e la sopravvivenza ottenibile con terapie alternative disponibili per il paziente. L'obiettivo del BT è identificare e assegnare priorità ai pazienti con prospettive di sopravvivenza limitate senza trapianto, garantendo un utilizzo ottimale degli organi donati e massimizzando gli anni di vita salvati attraverso il trapianto.¹⁴

I generici predittori di beneficio del trapianto sono:

- il MELD biochimico. Un MELD alto equivale a gravi condizioni cliniche del paziente, indisponibilità di terapie alternative e quindi alto beneficio del trapianto;
- la qualità della risposta alla terapia neoadiuvante. Una risposta completa equivale ad un basso beneficio del trapianto e una risposta parziale ad un alto beneficio del trapianto;
- la risposta ad un programma di down-staging. In presenza di down-staging di successo secondo protocolli consolidati di centro si può predire un alto beneficio del trapianto.¹⁵

L'**HCCMELD**, inoltre, è un parametro che equipara i pazienti con HCC a quelli senza HCC con un obiettivo di beneficio. Pazienti con HCC e senza HCC con uguale HCCMELD hanno lo stesso beneficio atteso dal trapianto.¹⁵

La comunità trapiantologica nazionale ha condiviso un sistema di priorità che prevede un punteggio unico per pazienti con o senza HCC (**ISO - Italian Score for Organ allocation in LT**) costruito con un end-point comune di beneficio.¹⁶

I pazienti con HCC sono stratificati in 3 fasce di priorità, come evidenziato in Tabella 1: ^{15, 16}

Fascia di priorità	Punteggio ISO	Caratteristiche del paziente
Alta	HCC-MELD + 1 punto ISO/mese (salvo altro modello regionale reso pubblico)	Paziente ad alto beneficio di trapianto: a. down-staging di successo b. risposta parziale a terapia bridging c. ricorrenza entro 2 anni da terapia di prima linea
Media	HCC-MELD + 1 punto ISO/ mese dopo 6 mesi di attesa (salvo altro modello regionale reso pubblico)	Paziente a medio beneficio di trapianto: a. pazienti di prima presentazione b. ricorrenze dopo 2 anni da pregressa terapia
Bassa	ISO = MELD biochimico	Paziente a basso beneficio di trapianto: a. nodulo singolo < 2 cm (very early HCC) b. pazienti con risposta completa a terapia bridging

Tabella 1. Priorità dei pazienti con HCC in lista di attesa per trapianto di fegato. *Adattato da Rif. 15.*

4.1.3 Bridging therapies e down-staging

I pazienti con HCC in lista per trapianto di fegato vengono spesso trattati per prevenire la progressione tumorale o ridurre il burden di malattia, soprattutto quando non soddisfano inizialmente i criteri di selezione. In questo contesto, le **terapie loco-regionali** possono essere impiegate con due finalità distinte: il **down-staging** e l'utilizzo come **terapie ponte** (*bridging therapies*). Il down-staging è indicato nei pazienti che, al momento della diagnosi, si trovano al di fuori dei criteri di trapiantabilità, con l'obiettivo di ridurre l'estensione della malattia fino a renderli candidabili al trapianto. Le terapie loco-regionali vengono invece impiegate come bridging therapies nei pazienti già candidabili al trapianto, per mantenere la malattia entro i criteri di selezione e ridurre il rischio di progressione, evitando così l'esclusione dalla lista d'attesa.¹⁷

Tra le principali terapie locoregionali utilizzate, le tecniche di embolizzazione

sfruttano la vascolarizzazione prevalentemente arteriosa dell'HCC e includono, tra le altre, la chemoembolizzazione transarteriosa (**TACE**). Il razionale di questa metodica risiede nell'intensificazione dell'effetto citotossico attraverso il rilascio locale di agenti chemioterapici.¹⁸ La TACE ha dimostrato un'elevata efficacia sia nel controllo della malattia nei pazienti in lista d'attesa sia nei risultati post-trapianto, con tassi di sopravvivenza a 1, 2 e 5 anni rispettivamente del 98%, 98% e 93%.⁶ Un'altra strategia consolidata è la radioembolizzazione con microsferi di ittrio-90 (**TARE**), che si è dimostrata efficace nel limitare la progressione tumorale e nel ridurre il rischio di rimozione dalla lista trapianto.⁶ Questa tecnica rappresenta un'opzione terapeutica sicura, con il potenziale vantaggio di necrotizzare e ridurre le dimensioni dell'HCC, rendendola utile sia per il down-staging sia come terapia ponte in vista del trapianto.¹⁹ In uno studio condotto su 150 pazienti, il trattamento con TARE ha permesso il down-staging nel 23% dei casi, consentendo così l'accesso al trapianto di fegato. I tassi di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni nei pazienti sottoposti a questa metodica sono stati rispettivamente dell'84%, 54% e 27%.^{20, 6} Anche la termoablazione percutanea è stata utilizzata come terapia ponte. La tecnica di ablazione con radiofrequenza (**RFA**) ha dimostrato tassi di sopravvivenza post-trapianto a 1 e 3 anni pari all'85% e al 76%, rispettivamente. Inoltre, è stato evidenziato come rappresenti un'opzione efficace nei pazienti con funzione epatica compensata e tumori facilmente accessibili, contribuendo al mantenimento dell'idoneità al trapianto di fegato.²¹ La più recente tecnica di ablazione con microonde (MW), ha confermato un buon profilo di sicurezza ed efficacia come terapia ponte per pazienti con HCC in lista d'attesa per il trapianto di fegato.²² L'esperienza in pratica clinica con la radioterapia stereotassica corporea (**SBRT**) come terapia ponte, invece, è più limitata. Uno studio ha confrontato SBRT con TACE e RFA, riportando risultati simili tra i diversi gruppi. I tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dal trapianto sono stati rispettivamente dell'83%, 75% e 75% nel gruppo SBRT, rispetto al 96%, 75% e 69% nel gruppo TACE e al 95%, 81% e 73% nel gruppo RFA.²³ Nei casi in cui le terapie locoregionali non siano indicate, sta emergendo un possibile ruolo dei **trattamenti sistemici** come strategia di down-staging al trapianto.²⁴ I pazienti che ottengono una riduzione della massa tumorale (down-sizing /down-staging) in corso di trattamento sistemico possono essere reconsiderati per la chirurgia o il trapianto, preferibilmente nell'ambito di trial clinici (*Level of Evidence 3, weak recommendation*).¹⁸

4.2 Implicazioni psicologiche lungo il percorso del trapianto

I pazienti con diagnosi di HCC candidati al trapianto di fegato possono presentare un elevato livello di distress psicologico nel percorso di valutazione diagnostica, nella fase di attesa dopo l'inserimento in lista trapianti e nella fase successiva

all'intervento chirurgico, tale da condizionare la propria qualità della vita e quella del nucleo familiare.

Diversi fattori, psicologici, psichiatrici e sociali influenzano a più livelli sia il percorso di malattia che l'outcome nei pazienti trapiantati. L'individuazione di tali fattori nella fase pre-trapianto assume una rilevanza cruciale per escludere patologie psichiatriche e per stimare l'aderenza del paziente al percorso terapeutico.²⁵

Un **approccio multidisciplinare**, che integri competenze specialistiche in tutte le fasi del percorso (valutazione pre-trapianto, gestione dell'attesa, post-operatorio immediato e follow-up a lungo termine), può migliorare significativamente gli esiti clinici.^{26, 27}

4.2.1 L'importanza dell'intervento psicologico nel percorso del trapianto

La valutazione psicologica pre-trapianto è un elemento fondamentale nella selezione dei candidati al trapianto di fegato e può contribuire a migliorare gli esiti clinici post-trapianto.^{25, 28} L'assessment psico-sociale analizza la salute mentale, il supporto sociale, le abitudini di vita e l'aderenza terapeutica, esplorando motivazioni, aspettative e capacità decisionali del paziente.²⁹

Ansia, depressione e incertezza possono compromettere il benessere del paziente in lista d'attesa e influire negativamente sugli esiti post-trapianto.³⁰ In particolare, lo scarso supporto sociale, i disturbi dell'umore, una accertata scarsa *adherence* terapeutica pregressa, un uso attivo di alcol o sostanze sono associati a peggiori risultati nel post trapianto.^{29, 31} **Interventi psicologici mirati**, come la terapia cognitivo-comportamentale e il counselling motivazionale, possono ridurre il distress, migliorare la qualità della vita (HRQoL) e favorire l'aderenza terapeutica.^{30,}

³¹ Il coping attivo, ossia l'insieme di strategie per affrontare lo stress, è associato a una migliore prognosi e qualità di vita.^{32, 33, 34}

Strategie di coping attivo e un solido **supporto sociale** favoriscono la resilienza, intesa come la capacità di affrontare eventi traumatici e riorganizzare la propria vita in modo positivo.³⁵ La presenza di psicologi esperti in trapiantologia è fondamentale per affrontare la complessità del percorso.³¹

Anche i caregiver sperimentano stress e affaticamento emotivo, con possibili ripercussioni fisiche e mentali. La fase pre-trapianto è particolarmente critica, soprattutto per le famiglie di pazienti con pregressa dipendenza da alcol. Il supporto specifico ai caregiver può ridurre il loro stress e migliorarne il benessere.³⁶

4.2.2 Post-traumatic Growth: paziente e caregiver

L'esperienza del trapianto seppur migliorativa rispetto alla qualità di vita percepita è indubbiamente un'esperienza stressante sia per i pazienti che per i caregiver, che devono gestire ansia, dipendenza dai farmaci e controlli medici frequenti.

Queste esperienze possono coesistere con cambiamenti psicologici positivi a seguito dell'esperienza vissuta e favorire la **crescita post-traumatica** (*Post-Traumatic Growth*), intesa come il cambiamento psicologico positivo derivante da un evento traumatico.^{32, 37}

Il trapianto può essere vissuto come un'esperienza trasformativa che può promuovere nuove capacità adattive, stimolare l'utilizzo di strategie di coping attive, il supporto emotivo e strumentale, e l'accettazione. Molti pazienti percepiscono il trapianto come una "seconda opportunità di vita", sviluppando gratitudine verso il donatore e l'équipe medica.³⁸

Anche i caregiver dei pazienti sottoposti al trapianto possono sperimentare una crescita post-traumatica, in particolare le strategie più efficaci sono rappresentate dalla capacità di interpretare positivamente gli eventi di vita e riuscire ad impegnarsi in attività distraenti.^{38, 33}

4.3 Post-trapianto: monitoraggio, sorveglianza e follow-up

Considerato il rischio di recidiva di HCC dopo il trapianto, i pazienti necessitano di un monitoraggio periodico. La **sorveglianza** contribuisce a migliorare la prognosi, rendendo così possibile l'applicazione di trattamenti potenzialmente curativi.³⁹ Il timing della recidiva di HCC dopo trapianto di fegato è variabile, sebbene nella maggior parte dei casi sia intorno a 2-3 anni dall'intervento.^{39, 40, 41}

La recidiva precoce, definita come quella che si verifica entro un anno dal trapianto, è associata a una prognosi significativamente peggiore, mentre le recidive tardive sono predittive di esiti più favorevoli.^{39, 42} Sebbene raramente, sono stati descritti casi di recidiva anche oltre i 5 anni dal trapianto.^{43, 44} Considerando i dati sul timing della recidiva di HCC riportati dalla letteratura scientifica, viene raccomandata una sorveglianza post-trapianto **più intensa nei primi 2-3 anni**, con un monitoraggio che andrebbe mantenuto per almeno 5 anni nei pazienti ad alto rischio.⁴²

In termini di localizzazione, l'HCC può recidivare sia a livello intraepatico (nell'organo trapiantato), sia a livello extraepatico (quest'ultima condizione si verifica nel 50-60% dei casi).^{42, 45} Le sedi di recidiva extraepatica più comuni sono i polmoni e il tessuto osseo. Tuttavia, possono essere coinvolte anche le ghiandole surrenali, il peritoneo, i tessuti molli (ad esempio lungo il tragitto dell'ago dopo una biopsia epatica percutanea), il sistema nervoso centrale e le stazioni linfonodali.^{42, 45}

4.3.1 Strategie di sorveglianza

Le strategie di sorveglianza standard per le recidive di HCC post trapianto di fegato prevedono l'esecuzione di **imaging addominale** mediante tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto o risonanza magnetica (RM), oltre all'ima-

ging toracico con TC senza mezzo di contrasto per l'identificazione di metastasi polmonari.⁴² Sebbene il tessuto osseo rappresenti un sito frequente di recidiva, la scintigrafia ossea non è raccomandata di routine a causa della sua bassa sensibilità. In presenza di un incremento della fosfatasi alcalina o di sintomi localizzati suggestivi di localizzazione ossea, è indicato eseguire indagini mirate.⁴⁶ Per quanto riguarda l'intervallo di sorveglianza, si raccomanda generalmente di ripetere l'imaging addominale (TC con mezzo di contrasto o RM) e la TC del torace **ogni 6 mesi**.⁴⁶ Inoltre, l'AFP viene comunemente monitorata nella sorveglianza post-trapianto, grazie al suo basso costo e alla facilità di determinazione. Si raccomanda di eseguirne il dosaggio ogni 6 mesi per almeno 5 anni dopo il trapianto.^{47, 48}

4.3.2 RETREAT score

Dal momento che alcuni pazienti presentano un rischio di recidiva post-trapianto maggiore rispetto ad altri, un approccio interessante potrebbe essere la personalizzazione dei programmi di sorveglianza. Per questo motivo è stato proposto di stratificare i pazienti in base al rischio di recidiva valutato tramite il **punteggio RETREAT** (questo score si basa su tre componenti: livelli di AFP, invasione microvascolare e combinazione tra il tumore vitale più grande più il numero di tumori vitali), adattando di conseguenza le strategie di monitoraggio.⁴⁹ In particolare, nei pazienti con un punteggio RETREAT pari a 0, non sarebbe indicata una sorveglianza attiva, considerando il basso rischio di recidiva (tasso di recidiva a 5 anni del 3%). Per valori crescenti del punteggio RETREAT, sono stati suggeriti schemi di sorveglianza progressivamente più intensi: ogni 6 mesi per i primi 2 anni dopo il trapianto nei pazienti con punteggio RETREAT 1–3; ogni 6 mesi per 5 anni nei pazienti con punteggio 4; ogni 3–4 mesi nei primi 2 anni post-trapianto, seguito da un intervallo di sorveglianza semestrale dal secondo al quinto anno nei pazienti con punteggio RETREAT ≥ 5 .^{49, 50}

4.3.3 Prevenzione della recidiva di malattia metabolica dopo trapianto di fegato

I disordini metabolici nei pazienti con HCC sottoposti a trapianto di fegato, rappresentano una sfida rilevante per gli specialisti, poiché possono contribuire alla recidiva della malattia metabolica nel graft, con possibili ripercussioni sulla funzionalità dell'organo trapiantato e sugli esiti clinici a lungo termine. È essenziale che, sin dalle prime fasi post-trapianto, i pazienti e i loro caregiver ricevano un **training** adeguato sulla gestione del peso corporeo e delle comorbidità metaboliche, al fine di prevenire un aumento ponderale incontrollato e il ripresentarsi di fattori di rischio epatotossici. Si raccomanda l'implementazione di programmi strutturati di **dieta supervisionata** e **attività fisica** regolare per tutti i pazienti trapiantati, con l'obiettivo di prevenire e trattare le alterazioni metaboliche che potrebbero compromettere la funzione epatica nel lungo termine. Un approccio

multidisciplinare, che includa strategie di modifica dello stile di vita e un adeguato supporto psicosociale, è fondamentale per ottimizzare la qualità di vita dei pazienti trapiantati e ridurre il rischio di morbidità e mortalità legate alla recidiva della malattia metabolica.⁵¹

Riferimenti bibliografici

1. Reig M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693.
2. Mehta N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020 Jun;104(6):1136-1142.
3. Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9.
4. Di Marco L, et al. Suppressing, stimulating and/or inhibiting: The evolving management of HCC patient after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024 Dec 25;207:104607.
5. Lingiah VA, et al. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):69-75.
6. Kokudo T, Kokudo N. Evolving Indications for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Following the Milan Criteria. *Cancers.* 2025; 17(3):507.
7. Cascales-Campos P, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It? *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):591-594.
8. Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1394-403.
9. Mazzaferro V, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):35-43.
10. Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25(4):299-302.
11. DuBay D, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011 Jan;253(1):166-72.
12. Sapisochin G, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):2077-2088.
13. Mazzaferro V, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(1):128-139.
14. Linee Guida inter-societarie Epatocarcinoma - 2023
15. Raccomandazioni multisocietarie italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma – dicembre 2016
16. Cillo U, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplan-

- tation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2552-61.
17. Claasen MPAW, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Report on Downstaging, Bridging and Immunotherapy in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transpl Int*. 2023 Sep 14;36:11648.
 18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2024.
 19. Lopez-Lopez V, et al. Selecting the Appropriate Downstaging and Bridging Therapies for Hepatocellular Carcinoma: What Is the Role of Transarterial Radioembolization? A Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 2;15(7):2122.
 20. Kulik LM, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 1;94(7):572-86.
 21. Lu DS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1130-7.
 22. Couillard AB, et al. Microwave Ablation as Bridging to Liver Transplant for Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2022 Sep;33(9):1045-1053.
 23. Sapisochin G, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):92-99.
 24. Saleh Y, et al. Hepatocellular Carcinoma: The Evolving Role of Systemic Therapies as a Bridging Treatment to Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2024 May 30;16(11):2081.
 25. Fineberg SK, et al. Utility of pretransplant psychological measures to predict posttransplant outcomes in liver transplant patients: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 May-Jun;40:4-11.
 26. Burra P, et al. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation *J Hepatol*, 64 (2016), pp. 433-485.
 27. García-Alanís M, et al. Psychosocial evaluation for liver transplantation: A brief guide for gastroenterologists. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021 Apr-Jun;86(2):172-187.
 28. Benson AA, et al. Pre-liver transplant psychosocial evaluation predicts post-transplantation outcomes. *Psychol Health Med*. 2018 Aug;23(7):788-796.
 29. Bailey P, et al. Psychosocial Evaluation of Candidates for Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2021 Dec 1;105(12):e292-e302.
 30. Santos GG, et al. Quality of life, depression, and psychosocial characteristics of patients awaiting liver transplants. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2413-5.
 31. Weiss E, et al. The role of preoperative psychosocial counseling on the improvement of the recipient compliance and speed of recovery after liver transplantation - A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022 Oct;36(10):e14632.
 32. Pérez-San-Gregorio MÁ, et al. Coping Strategies in Liver Transplant Recipients and Caregivers According to Patient Posttraumatic Growth. *Front Psychol*. 2017 Jan 20;8:18.
 33. Golfieri L, et al. Impact of psychosocial status on liver transplant process. *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):804-809.
 34. Lieber SR, et al. Active coping, resilience, post-traumatic growth, and psychiatric symptoms

- among early and late liver transplant survivors. *Liver Transpl.* 2023 Mar 1;29(3):290-306.
35. Swanson A, et al. Active Coping and Perceived Social Support Mediate the Relationship Between Physical Health and Resilience in Liver Transplant Candidates. *J Clin Psychol Med Settings.* 2018 Dec;25(4):485-496.
 36. Virches A, et al. Burden, stress and depression in caregivers of cirrhosis patients before and after liver transplantation *World J Transplant.* Jun 18, 2025; 15(2): 102003.
 37. Zoellner T, Maercker A. Posttraumatic growth in clinical psychology - a critical review and introduction of a two component model. *Clin Psychol Rev.* 2006 Sep;26(5):626-53.
 38. Pérez-San-Gregorio MÁ, et al. Family Caregivers of Liver Transplant Recipients: Coping Strategies Associated With Different Levels of Post-traumatic Growth. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):646-649.
 39. Sapisochin G, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jul;22(7):2286-94.
 40. Fernandez-Sevilla E, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection? *Liver Transpl.* 2017 Apr;23(4):440-447.
 41. Kneuert PJ, et al. Multidisciplinary management of recurrent hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2012 Apr;16(4):874-81.
 42. Pelizzaro F, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 29;13(19):4882.
 43. Sharma P, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Dig Dis Sci.* 2012 Mar;57(3):806-12.
 44. Alshahrani AA, et al. Clinical Features and Surveillance of Very Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2018 Sep 21;23:659-665.
 45. Sposito C, et al. Therapeutic strategies for post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2022 Sep 14;28(34):4929-4942.
 46. Verna EC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant.* 2020 Feb;20(2):333-347.
 47. Nörthen A, et al. Diagnostic value of alpha-1-fetoprotein (AFP) as a biomarker for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Clin Biochem.* 2018 Feb;52:20-25.
 48. Notarpaolo A, 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 Mar;66(3):552-559.
 49. Mehta N, et al. Validation of the prognostic power of the RETREAT score for hepatocellular carcinoma recurrence using the UNOS database. *Am J Transplant.* 2018 May;18(5):1206-1213.
 50. Hoffman D, Mehta N. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;15(1):91-102.
 51. Gabrielli F, et al. Metabolic Disorders in Liver Transplant Recipients: The State of the Art. *J Clin Med.* 2024 Feb 9;13(4):1014.

5. Conclusioni

Il percorso terapeutico del paziente con HCC associato a disfunzione metabolica presenta sfide complesse che richiedono un approccio innovativo e multidisciplinare. L'evoluzione del profilo epidemiologico dell'HCC, con l'aumento dell'incidenza nei pazienti con MASLD, impone un ripensamento delle strategie di sorveglianza e trattamento. L'**identificazione precoce** della patologia e la **gestione delle comorbidità metaboliche** risultano fondamentali per migliorare gli outcome clinici.

In questo contesto, l'integrazione di diverse competenze specialistiche è imprescindibile. La collaborazione tra epatologi, oncologi, chirurghi, radiologi e specialisti in malattie metaboliche e specialisti nella salute mentale permette di personalizzare il percorso terapeutico, ottimizzando l'uso delle risorse disponibili. Il trapianto di fegato, sebbene rappresenti una strategia curativa consolidata, necessita di criteri di selezione sempre più mirati per garantire il massimo beneficio nei pazienti con HCC e disfunzione metabolica.

In conclusione, la gestione dell'HCC nel paziente dismetabolico non può prescindere da un **approccio multidisciplinare** che integri prevenzione, diagnosi precoce, terapie mirate e percorsi trapiantologici ottimizzati. La sfida per il futuro sarà quella di affinare ulteriormente i criteri di selezione e le strategie terapeutiche, garantendo a ogni paziente il trattamento più adeguato in un contesto di medicina sempre più personalizzata.

**Grafica, impaginazione
e project management**



Elma Academy Srl

Stampato presso
HH GLOBAL Italy Srl
Via Montefeltro 4, 20158, Milano
PIVA IT02592600122



