

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
"METODOLOGIE IN MEDICINA PREVENTIVA E TERAPIA"**

XXI CICLO

"La sede non influenza la probabilità di ablazione completa precoce, di recidiva locale e di sopravvivenza in 164 pazienti con 182 piccoli epatocarcinomi (< 4cm) trattati con terapia laser per cutanea. Analisi retrospettiva"

Dottoranda

Alessandra Petrolati

Docente Tutor: Prof. Mario Angelico

Coordinatore: Prof. Giovanni Rocchi

INDICE

PARTE GENERALE.....	3
Abstract	3
1. Introduzione	5
2. Epidemiologia dell'Epatocarcinoma.....	6
3.1 Storia naturale e presentazione clinica.....	6
3.2 Screening per la diagnosi precoce nella popolazione a rischio	8
3.3 Diagnosi di HCC	8
4. Stadiazione e Prognosi	10
5. Opzioni terapeutiche	12
5.1 HCC e chirurgia	13
5.2 HCC e Trapianto di fegato	15
5.3.1 Alcoolizzazione	19
5.3.2 Radiofrequenza (RF)	21
5.3.3 Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE).....	24
5.3.4 Terapie mediche.....	27
5.3.5 Termoablazione laser percutanea (PLA).....	30
PARTE SPECIALISTICA	42
Introduzione	42
Materiali e Metodi	43
Pazienti	43
Ipertermia Laser Percutanea	44
Valutazione dell'efficacia del trattamento.....	45
Analisi statistica	46
Risultati	47
Sopravvivenza	48
Recidiva di epatocarcinoma	49
Complicanze	50
Discussione	51
Bibliografia	54

PARTE GENERALE

Abstract

Background. Percutaneous laser ablation (PLA) has been proposed as an active treatment in patients with hepatocellular carcinoma with a significant activity in inducing complete ablation in HCC <4cm,. However, to date no data reported using PLA in treating lesions at high-risk located.

Aim. To evaluate if the so-called high-risk location (e.g. close to vital structures) affects initial complete ablation rate, local recurrence rate and overall survival in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma (HCC) treated with US-guided percutaneous laser ablation (LA)

Materials and Methods. 182 small HCC nodules in 164 cirrhotic patients were treated by US-guided PLA (USg-PLA) between 1996 and 2008. One hundred six patients (52M/54F; mean age 69 yrs) had 116 HCC nodules (mean diameter 2.7 cm ; range 0.8- 4.0 cm), either with exophytic growth or located <1cm from the liver edge or vital structures (high-risk group). Fifty eight patients (38M/20F, age 68yrs) had 66 HCC tumors (mean diameter 2.4 cm ; range 0.8- 4.8 cm) located in not high-risk sites (low-risk group). Survival curves obtained via the Kaplan-Meier method were compared using the Log-Rank test. Multivariate analysis was based on Cox model.

Results. The initial complete ablation did not significantly differ between the two groups (96.5 % vs 92.4%) ($p= .497$). The overall median follow-up was 81 months. For patients who achieved a complete response, the estimated local recurrence median time was 84 months in the low-risk group and 132 months in the high-risk group. Location did not significantly affect local recurrence free survival ($p= .53$) at both univariate and multivariate analysis after adjusting for diameter and tumour histology. Results by Cox model suggest the maximum diameter as the only significant predictor of local recurrence ($p= .01$). The overall survival did not differ significantly between the two groups ($p= .374$) and the 1-, 3- and 5-yr survival probability was 0.90 (s.e.=0.029), 0.54 (s.e.=0.053) and 0.33 (s.e.=0.054) in the high-risk group and 0.95 (s.e.=0.030), 0.66 (s.e.=0.070) and 0.33 (s.e.=0.074) in the low-risk one. At multivariate analysis location turned out not to be a significant predictor of overall survival.

Conclusion. High-risk location of small HCC nodules treated with USg-PLA seems not to affect complete tumor ablation rate, local tumour recurrence rate and patients' survival.

Key words: percutaneous laser ablation, hepatocellular carcinoma, hard-to-treat locations

1. Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC, *hepatocellular carcinoma*) è divenuto, nell'ultimo decennio, un problema di notevole rilevanza clinica. Questo manoscritto si pone l'obiettivo di revisionare, alla luce dei dati della letteratura e delle linee guida delle principali commissioni di studio del fegato, il *management* diagnostico e terapeutico dell'epatocarcinoma. In particolare, si porrà l'attenzione sulle tecniche di ablazione percutanea e, tra queste, sulla terapia percutanea eco-guidata con luce laser (USg-PLA), illustrandone le indicazioni ed i risultati terapeutici. In relazione alla scarsità di riferimenti bibliografici in proposito, sarà descritta l'analisi retrospettiva di dati riguardanti il trattamento, mediante PLA, di noduli di piccolo epatocarcinoma situati in sedi "a rischio", allo scopo di evidenziare l'utilità, il vantaggio e la sicurezza della metodica anche nell'ambito di lesioni che con altre tecniche percutanee, quali la radiofrequenza, non sono suscettibili di trattamento percutaneo se non a rischio di maggiori complicanze.

2. Epidemiologia dell'Epatocarcinoma

La mortalità per epatocarcinoma in Italia è aumentata nell'ultimo trentennio, passando da 4.8 decessi per 100.000 abitanti nel 1969 a 10.6 decessi per 100.000 abitanti nel 1994. E' più frequente negli uomini che nelle donne, con un rapporto di 4:1, ma tale rapporto varia da paese a paese, essendo maggiore nei paesi ad alta incidenza. Nei paesi occidentali sono maggiormente frequenti nel sesto-settimo decennio di vita, assestandosi intorno ai 30-40 anni nei paesi ad alta incidenza (1) E' probabile che ciò sia dovuto ai progressi terapeutici che hanno aumentato l'aspettativa di vita dei pazienti con cirrosi epatica, più importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma, rendendone quindi più probabile l'insorgenza. Da studi prospettici si stima che l'incidenza annua sia intorno al 3% nei pazienti con cirrosi compensata (Colombo 1991). Diversi studi hanno sottolineato l'associazione eziopatogenetica del cancro del fegato con i virus dell'epatite C e B, sia perchè inducono la cirrosi che per meccanismi propri (2,3)

3. Diagnosi

3.1 Storia naturale e presentazione clinica

Le strategie di diagnosi precoce in pazienti con cirrosi epatica hanno permesso, nelle aree a maggiore prevalenza, di evidenziare l'epatocarcinoma in fase subclinica nel 40% dei casi (4). Nei pazienti sintomatici, con o senza cirrosi, la sensazione di dolore gravativo o fastidio in ipocondrio destro sono

le manifestazioni più frequenti. In assenza di dolore nei pazienti con cirrosi prevalgono i segni di deterioramento della funzione epatica o di aggravamento dell'ipertensione portale. La cosiddetta "sindrome tossica", caratterizzata da febbre, astenia, malessere generalizzato, dimagrimento, è più frequente nei pazienti non cirrotici. Nel 25% dei casi sono presenti delle sindromi neoplastiche, quali diarrea cronica, ipercalcemia, eritrocitosi, ipoglicemia, che raramente sono diagnostiche. L'addome acuto provocato da rottura del tumore con conseguente peritoneo costituisce un esordio raro dell'HCC.

Diversi studi ormai datati hanno evidenziato tre tipi di andamento dell'epatocarcinoma non sottoposto ad alcun trattamento: 1) non accrescimento; 2) iniziale fase di non accrescimento seguita da crescita veloce in fase terminale ; 3) iniziale accrescimento seguito da un periodo di assenza di crescita (5). Sono state inoltre descritte due tipologie di crescita dell'epatocarcinoma: la crescita "sostitutiva", caratterizzata da sostituzione delle cellule epatiche normali con cellule neoplastiche nel contesto delle trabecole epatiche; la crescita "sinusoidale", caratterizzata da accrescimento infiltrativo con precoce invasione vascolare (6). Il grado di invasione vascolare correla con le dimensioni del tumore in modo direttamente proporzionale (7). L'incidenza di metastasi extraepatiche è maggiore per i tumori di tipo infiltrante ed interessa, in ordine decrescente di frequenza, i linfonodi addominali, il polmone, lo scheletro, le ghiandole surrenali, la cute

il sistema nervoso centrale.

3.2 Screening per la diagnosi precoce nella popolazione a rischio

L'efficacia dei programmi di screening dipende dalla sensibilità e specificità dei test di sorveglianza utilizzati e dalla prevalenza della malattia in oggetto nella popolazione generale. L'obiettivo dei programmi di screening per epatocarcinoma non è solo quello di formulare più precocemente la diagnosi ma è anche quello di ridurre la mortalità. Tra le varie strategie proposte la più utilizzata è il dosaggio dell'alfafetoproteina (AFP) e l'ecografia epatica. La popolazione ideale è rappresentata dai pazienti con epatite cronica B (fattore di rischio direttamente patogeno) e con cirrosi epatica Child-Pugh A(8). L'utilizzo dei due strumenti biochimico e strumentale permette una diagnosi precoce con conseguente aumento della possibilità di un trattamento curativo e quindi una prognosi migliore. In base allo stadio di malattia l'intervallo degli esami di screening suggerito può essere di un anno o di sei mesi (9)

3.3 Diagnosi di HCC

L'ecografia epatica rappresenta la metodica standard per la diagnosi di primo livello dell'epatocarcinoma. La sensibilità è stimata intorno al 20-51% e la specificità del 92-96% nei pazienti con cirrosi epatica (10,11). Ebara e coll (12) hanno evidenziato come l'ecogenicità dell'HCC sia correlate alle dimensioni: le lesioni inferiori a 3 cm presentano di solito un pattern nodulare ipoecogeno ben delimitato rispetto al parenchima circostante. Non è infrequente, tuttavia, che piccoli HCC possano avere aspetto iperecogeno

(circa 15% dei casi secondo i dati di letteratura)(13). Un altro aspetto evidenziabile all'ecografia è il “nodulo nel nodulo” dovuto alla presenza di nuovi foci tumorali all'interno della lesione, associati a degenerazione grassa responsabile dell'iperecogenicità (14).

Tuttavia anche ascessi, emangiomi, metastasi ed altre lesioni possono assumere queste caratteristiche ecografiche. L'associazione all'ecografia di tecniche per l'analisi flussimetrica quali Duplex Doppler, eco-color Doppler e power Doppler hanno permesso di caratterizzare meglio l'epatocarcinoma a livello ecografico. Di solito l'HCC si presenta come area ipervascolarizzata rispetto al parenchima circostante. Tuttavia un 20% dei noduli di HCC è avascolare per la presenza di vasi di piccolo calibro con flussi lenti. L'utilizzo del mezzo di contrasto durante l'ecografia ha permesso di risolvere in parte questi problemi (15).

La *tomografia assiale computerizzata* (TC) dopo bolo di mezzo di contrasto iodato endovenoso eseguita con tecnica spirale possiede un'accuratezza diagnostica superiore all'ecografia nella diagnosi di HCC. In studi che l'hanno paragonata alla valutazione istologica post-espanto, la TC ha mostrato una sensibilità del 71-80% ed una specificità dell'80-96% (16). Attualmente è considerata il gold standard per la stadiazione dell'estensione intra ed extraepatica della malattia e per controllo dell'efficacia dei trattamenti ablativi loco-regionali.

La *risonanza magnetica nucleare* (RMN) con gadolinio, benchè utile nella definizione dell'architettura interna del tumore (presenza di pseudo-capsula,

di setti o di vasi intralesionali), non viene utilizzata routinariamente nella diagnosi di HCC se non per differenziare epatocarcinomi da angiomi epatici o noduli displastici (17). La RMN ha tuttavia una sensibilità maggiore rispetto alla TC nella diagnosi di HCC di diametro tra 1 e 2 cm; lesioni < 1cm non sono diagnosticabili nel 70% dei casi da nessuna delle due metodiche (18).

La *biopsia con ago sottile* (FNB) sotto guida ecografica per esame citologico e/o microistologico è indicata nei casi di dubbio diagnostico in presenza di una lesione focale epatica. La sensibilità e specificità è del 91% se le due metodiche (esame citologico e microistologico) vengono associate.

4. Stadiazione e Prognosi

La prognosi di pazienti con cirrosi epatica che sviluppano HCC è ancora molto bassa: il tasso di sopravvivenza a 5 anni negli Stati Uniti è del 6% (19). La stadiazione del tumore al momento della diagnosi è alla base del *management* terapeutico del paziente. Il valore predittivo della stadiazione deve essere integrato con quello della funzione epatica sottostante al tumore, che pure condiziona la prognosi del paziente. Pur non essendoci accordo su quale sia il sistema migliore di stadiazione, ogni classificazione dovrebbe suddividere i pazienti in sottogruppi con differenti *outcomes*.

Lo score di Child-Turcotte-Pugh ed il MELD considerano esclusivamente la funzione epatica. La classificazione di Okuda considera la grandezza del tumore e la funzione epatica; si basa su dati ottenuti da pazienti con malattia

in fase avanzata, perciò inadeguato a stadiare tumori in fase precoce. Esso non distingue tra tumori uni e multifocali, non comprende fattori di significato prognostico inequivocabile come il valore di AFP, la presenza di trombosi portale, il coinvolgimento di linfonodi locoregionali ed il performance status (20).

Il CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program) è un sistema più recente che individua cinque variabili prognostiche: la classe di Child-Pugh, le dimensioni del tumore, il numero di lesioni, la presenza o assenza di trombosi portale ed i livelli sierici di AFP. Il sistema CLIP è più accurato dell'Okuda nel predire la sopravvivenza, in particolare negli stadi precoci di malattia. Molti altri sistemi (21-24) di stadiazione dividono i pazienti in base alla prognosi, ma identificano soprattutto quelli con prognosi peggiore, senza considerare gli effetti dei trattamenti o indicare l'iter terapeutico migliore. La classificazione di Barcellona (BCLC, Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) è il risultato della combinazione di dati relativi a diversi studi su differenti stadi della malattia e differenti modalità di trattamento (Tab A). Tale classificazione considera lo stadio del tumore, la funzionalità epatica, lo stato fisico ed i sintomi del paziente. Questa classificazione collega tra loro lo stadio del tumore con le diverse modalità di trattamento e per ciascuna evidenzia l'aspettativa di vita, sulla base di percentuali di risposta espresse da studi pubblicati. L'epatocarcinoma in stadio molto precoce (*very early*) è difficile da diagnosticare prima della resezione chirurgica. In assenza di invasione vascolare e disseminazione extraepatica, questi tumori hanno

un'alta possibilità di cura e la sopravvivenza dei pazienti con Child-Pugh score A a 5 anni è teoricamente del 100%. Lo stadio di epatocarcinoma *early* include lesioni singole o non più di 3 noduli fino ad un diametro massimo di 3 cm, in pazienti con funzione epatica conservata (score di Child-Pugh A e B). In questo caso il paziente è candidabile alla resezione chirurgica, al trapianto di fegato o a tecniche ablativie con un tasso di sopravvivenza a 5 anni tra il 50% e il 75%. Lo stadio *intermedio* comprende pazienti con score di Child-Pugh A e B, con HCC >5 cm o multinodulare, in assenza di invasione macrovascolare o metastasi a distanza. Per questi pazienti la sopravvivenza a 3 anni senza terapia può raggiungere il 50%, ma sono considerati ottimi candidati alla chemioembolizzazione (TACE). Pazienti con neoplasia sintomatica, invasione vascolare e/o metastasi a distanza sono classificati come stadio *avanzato*. La sopravvivenza ad 1 anno è del 50% e sono candidati a trials clinici con i nuovi agenti antitumorali. Infine, pazienti con funzione epatica compromessa (Child-Pugh score C), e condizioni cliniche generali scadute (WHO performance status >2) sono classificati come stadio *terminale* e possono ricevere solamente cure palliative. La loro sopravvivenza è inferiore ai 3 mesi.

5. Opzioni terapeutiche

La diagnosi di HCC storicamente in tempi passati veniva posta quando il tumore era in stadio avanzato, sintomatico, non candidabile ad alcuna terapia efficace o che potesse migliorare la sopravvivenza del paziente. Attualmente

molti epatocarcinomi sono diagnosticati in uno stadio precoce, con funzione epatica conservata e asintomatici. Data la complessità della patologia, la numerosità delle tecniche a disposizione, e la mancanza di studi prospettici randomizzati (RCT) di confronto tra le diverse tecniche, l'iter terapeutico dovrebbe essere concordato collegialmente da un epatologo, un chirurgo, un oncologo, un patologo ed un radiologo.

Epatocarcinomi singoli fino a 5 cm o multipli fino a 3 noduli con diametro non superiore a 3 cm, in pazienti con funzione epatica compromessa, sono buoni candidati al trapianto di fegato. Per tumori con le stesse caratteristiche ma in pazienti con funzione epatica conservata è ancora dibattuto quale sia l'opzione terapeutica più adatta. Il parametro migliore per giudicare l'efficacia di una tecnica è il tasso di sopravvivenza complessiva. Le tecniche che, ad oggi, offrono risultati migliori in termini di cura e di sopravvivenza sono la resezione chirurgica, il trapianto ortotopico di fegato e l'ablazione percutanea

5.1 HCC e chirurgia

La resezione chirurgica è il trattamento di scelta nei pazienti con HCC non cirrotici, che ammontano a circa il 5% dei casi nei Paesi Occidentali ed al 40% in Asia. La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione supera attualmente il 50% (24,25). Per molti anni la selezione dei pazienti si basava sulla classificazione di Child-Pugh (26), che tuttavia ha un potere predittivo scarsamente consistente. Pazienti con cirrosi in stadio A di Child-Pugh possono presentare ipertensione portale, valori aumentati di bilirubina o

necessità di terapia diuretica per ascite moderata. Questi fattori indicano una malattia epatica avanzata e costituiscono controindicazioni all'intervento chirurgico. In particolare in Europa e negli Stati Uniti la selezione dei pazienti per l'intervento chirurgico si basa sull'entità della pressione portale che viene misurata tramite cateterismo delle vene sovraepatiche. Un valore di HVPG (hepatic venous pressure gradient) $< 10\text{mmHg}$ costituisce un fattore predittivo di esito eccellente dopo l'intervento chirurgico, con un rischio praticamente nullo di disfunzione epatica post-operatoria, raggiungendo una sopravvivenza a 5 anni del 70%. I pazienti che, al contrario, presentano un valore pre-operatorio di HVPG $> 10\text{mmHg}$, hanno un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 50%, e coloro nei quali si associa un'elevata bilirubina scendono al 30% di sopravvivenza a 5 anni (25).

Il rischio di recidiva dopo resezione chirurgica supera il 70% a 5 anni, inclusa la recidiva per disseminazione e i tumori de novo. Il fattore prognostico principale è la presenza di invasione microvascolare (27-29). Chemoembolizzazione preoperatoria o terapia adiuvante non danno beneficio, laddove possono anche aumentare le difficoltà dell'intervento. Il trattamento della recidiva non è supportato da dati unanimi. In molti pazienti la recidiva si presenta come tumore multifocale dovuto alla disseminazione intra-epatica dal tumore primario e ciò rappresenta uno stadio avanzato di malattia. In questi casi non c'è evidenza di beneficio in termini di sopravvivenza da nessuno tipo di trattamento. Nei casi di tumore de novo, tuttavia, ci sono dati a supporto del trapianto di fegato come terapia di

salvataggio. La diagnosi di invasione vascolare o di noduli satelliti posta dall'anatomo-patologo sul fegato resecato consentono di inserire precocemente il paziente in lista d'attesa per un trapianto di salvataggio. (30)

5.2 HCC e Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato nei pazienti con epatocarcinoma prima del 1995 raggiungeva risultati scoraggianti, con una sopravvivenza del 30% a 2 anni (31-32) ed un elevato rischio di recidiva dopo l'intervento. Tra il 1980 ed i primi anni novanta il trattamento di scelta per i pazienti con HCC era la resezione chirurgica, lasciando il trapianto a coloro che presentavano tumori non resecabili (33). Diversi Centri Trapianto dimostrarono che nella coorte di pazienti trapiantati per HCC, i risultati migliori si ottenevano nei casi di piccolo tumore, dimostrato all'esame istologico (34,35). Nel 1996, Mazzaferro et al (36) pubblicarono i risultati di uno studio prospettico sul trapianto per epatocarcinoma. I criteri di arruolamento includevano tumori singoli < 5 cm di diametro o non più di 3 noduli del diametro massimo di 3 cm. La sopravvivenza stimata raggiungeva il 75% a 4 anni, sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati senza HCC. In seguito altri centri riportarono risultati simili (37). I criteri di Mazzaferro, noti come criteri di Milano, sono tuttora utilizzati nella valutazione pre-trapiantologica dei pazienti con HCC. Anche il sistema TNM è stato modificato in base ai criteri di Milano, che corrispondono allo stadio T2. L'organizzazione UNOS (United Network for Organ Sharing Priority) nel 1997 ha stabilito una priorità per i pazienti con HCC in lista d'attesa che rientrano nei criteri di Milano. In considerazione

della scarsità di organi, i pazienti con HCC che non rientrano in questi criteri, non ricevono una priorità se non in presenza di insufficienza epatica grave. A causa dei lunghi tempi di attesa in lista, molti pazienti perdono la priorità per la progressiva crescita del tumore, lo sviluppo di nuovi noduli e la comparsa di invasione vascolare. Diversi gruppi hanno descritto una sopravvivenza del 50% a 5 anni in pazienti trapiantati per HCC con criteri di selezione ampliati (38,39), tuttavia non ci sono dati per definire limiti precisi e quelli pubblicati riflettono analisi su fegati espianati, informazione non disponibile prima dell'intervento. In assenza di espansione extraepatica, il maggiore fattore predittivo di recidiva è l'invasione micro e macrovascolare (40). La probabilità che si verifichino questi eventi correla in maniera lineare con il diametro del tumore ed il numero delle lesioni (7). L'espansione dei criteri di eleggibilità è una questione controversa vista la scarsità di donatori. Cillo et al hanno proposto il grading istologico come fattore predittivo di invasione microvascolare, ma ciò richiedeva l'esecuzione routinaria della biopsia prima del trapianto(41). Tuttavia, data l'eterogeneità istologica di molti epatocarcinomi, l'accuratezza di tale strategia non appare ottimale. Il passo successivo per stabilire la prognosi di pazienti con epatocarcinoma potrebbe essere la combinazione di dati clinici con la caratterizzazione molecolare del tumore (42). La scarsità di donatori ed i lunghi tempi d'attesa in lista comportano tassi più alti di drop-out tra i pazienti con tumore più avanzato e ciò si traduce in una sopravvivenza più bassa. Yao e coll hanno dimostrato che un tasso di drop-out dalla lista di trapianto del 25% dovuto

alla progressione del tumore si traduce in una sopravvivenza del 60% secondo una intention-to-treat analisi dei pazienti in lista (43). Lo score di MELD è stato selezionato come strumento di valutazione per stabilire la priorità in lista di trapianto per i pazienti con elevato rischio di morte a breve termine ed ha sostituito lo score di Child-Pugh nel 2002. Tre valori, la creatinina, il tempo di protrombina e la bilirubina, contribuiscono a determinare lo score MELD. Inizialmente tale score è stato utilizzato per predire la mortalità di pazienti sottoposti a confezionamento di shunt porto-sistemici transepatici. Successivamente si è dimostrato in grado di predire la mortalità a 3 mesi per i pazienti in lista di trapianto di fegato. Tuttavia, tale score non è adatto per predire la mortalità di pazienti con epatocarcinoma, per i quali è stato formulato un punteggio aggiuntivo: 24 punti per l'HCC singolo < 2cm (T1 HCC) e 29 punti per l'HCC singolo tra 2 cm e 5 cm o 3 noduli <3cm ciascuno (T2 HCC). L'introduzione del MELD ha comportato un notevole aumento della percentuale di trapianti per HCC (44) ed il tempo medio di attesa in lista di trapianto per HCC è sceso dal 2.28 anni prima del MELD score allo 0.69 anni con l'uso del MELD. Il punteggio aggiuntivo attribuito all'HCC, tuttavia, si è rivelato troppo elevato, tanto da attribuire una priorità troppo alta ai pazienti con epatocarcinoma (45). Il punteggio da attribuire ai pazienti con epatocarcinoma è stato pertanto corretto negli anni, sino ai valori di 9 e 22 per i pazienti con HCC singolo < 2 cm e singolo <5 cm o 3 noduli <3 cm ciascuno, rispettivamente (46). In aggiunta un aumento del 10% del punteggio viene attribuito ogni tre mesi di attesa in lista. La

difficoltà nello stabilire la priorità in lista per questi pazienti è dovuta alla mancanza di dati predittivi di rischio di progressione e, quindi, di drop-out. In aggiunta agli studi su quale sia la migliore strategia per stabilire la priorità in lista, molti gruppi hanno pubblicato risultati sul trattamento dell'HCC durante il tempo di attesa in lista. Mancano tuttavia RCT su quale sia la strategia migliore. La chemioterapia si è dimostrata definitivamente inefficace (47). Molti gruppi utilizzano la chemioembolizzazione per ridurre la grandezza del tumore e rallentarne la progressione, tuttavia pazienti con funzione epatica compromessa hanno un rischio più elevato di scompenso epatico e morte. Pertanto, pazienti con HCC piccoli, con una prospettiva di attesa in lista maggiore di 6 mesi, possono beneficiare di terapie loco regionali ablativo, che sono più favorevoli in termini di costo-efficacia (48).

5.3 HCC e terapie locoregionali

Il trapianto di fegato e la resezione chirurgica sono le uniche opzioni terapeutiche curative dell'epatocarcinoma. Tuttavia la maggior parte dei tumori compaiono su fegati cirrotici e la resezione chirurgica ha indicazione solo nel 10-30% dei casi anche in Centri di terzo livello (49). Il trapianto di fegato, è limitato dalla scarsità di donatori e dai criteri di elegibilità. La distruzione delle cellule tumorali si può ottenere iniettando sostanze chimiche (etanolo, acido acetico, boli salini) oppure modificando la temperatura (radiofrequenza, microonde, laser, crioterapia). Un recente studio retrospettivo (50) ha dimostrato che la sopravvivenza complessiva è maggiore

per i pazienti con HCC fino a 6 cm trattati chirurgicamente rispetto a quelli sottoposti a RFA (57 mesi vs 28 mesi); tuttavia in un gruppo selezionato di pazienti (Child-Pugh B, multiplo HCC o HCC singolo ≤ 3 cm) non vi è differenza significativa tra le due opzioni terapeutiche.

5.3.1 Alcoolizzazione

L'iniezione di etanolo è la metodica più nota e meglio caratterizzata tra le tecniche ablative percutanee, altamente efficace per i piccoli HCC, poco costosa e con un basso tasso di complicanze (51). Sotto guida ecografica si iniettano 5-10 ml di etanolo (99,5%) mediante ago sottile, all'interno del tessuto tumorale in sessioni di trattamento multiple. Il volume di etanolo necessario è stimato in base al diametro dell'HCC. Per tumori < 2 cm sono necessarie da 3 a 5 sessioni, per tumori di 2-3 cm da 5 a 8 sessioni (52). La diffusione di etanolo nelle cellule induce degradazione proteica non selettiva e disidratazione cellulare, con formazione di aree di necrosi coagulativa dentro e intorno al tumore. La necrosi così ottenuta viene confermata dall'assenza di contrast-enhancement alla TC multifasica o alla RMN con mezzo di contrasto (52). Con l'iniezione di etanolo si raggiunge una percentuale di necrosi del 90%-100% per HCC < 2 cm, del 70% per i tumori tra 2 e 3 cm e del 50% in HCC tra 3 e 5 cm (53,54). Studi a lungo termine su pazienti con cirrosi epatica in stadio A di Child-Pugh hanno dimostrato che la sopravvivenza complessiva a 5 anni in caso di necrosi completa raggiunge il 50%, sovrapponibile a quella della resezione chirurgica(51,55). L'iniezione di etanolo richiede sessioni ripetute in giorni diversi e raramente si ottiene

necrosi completa per lesioni maggiori di 3 cm. Ciò può essere dovuto alla presenza di setti all'interno del tumore, per rompere i quali, alcuni autori hanno proposto l'uso della TACE seguita poi dall'alcoolizzazione (56). Castells e coll hanno riportato i dati di una coorte di pazienti trattati con PEI confrontati con pazienti sottoposti a resezione chirurgica per lesioni > 3cm. La percentuale di recidiva è risultata maggiore nei pazienti trattati con PEI (66%) rispetto al gruppo trattato con resezione (46%) (57). Tali risultati sono stati confermati da Autori giapponesi su una numerosa coorte di pazienti (circa 4000) (58). Il tasso di recidiva dopo PEI è variabile, ma in base ai dati di letteratura, oscilla tra il 40% e l'80% a 5 anni (51,59,60). L'alcoolizzazione è una metodica ben tollerata. La caduta dell'etanolo nella cavità peritoneale, causa di intenso dolore, può essere prevenuta iniettando lentamente l'etanolo e rimuovendo lentamente l'ago. Gli effetti collaterali più comuni sono il dolore durante l'iniezione, la comparsa di febbre e l'aumento delle transaminasi a causa della necrosi del tumore. Complicanze maggiori, ma più rare, sono la trombosi della vena porta per tracimazione di etanolo, emoperitoneo, seeding neoplastico (52).

Per aumentare l'efficacia della PEI e ridurre le complicanze è stata valutata da alcuni Autori l'ipotesi di utilizzare altre sostanze (acido acetico, soluzioni saline), ma la scarsa numerosità dei pazienti e follow-up troppo brevi non permettono di trarne conclusioni in merito all'efficacia.

5.3.2 Radiofrequenza (RF)

L'ablazione mediante radiofrequenza è una tecnica che utilizza corrente alternata ad alta frequenza applicata, mediante elettrodi, all'interno del tessuto per ottenere un riscaldamento e conseguente necrosi tumorale. L'esposizione delle cellule a temperature superiori a 45-50°C, determina il disfacimento dei lipidi di membrana e la denaturazione delle proteine intracellulari. In una seduta di RFA si utilizzano temperature locali che superano i 100°C e provocano necrosi coagulativa ed essiccazione tissutale (61). Il diametro e la forma della necrosi ottenuta con la RFA è stato dimostrato essere dipendenti dalla grandezza dell'ago, dalla lunghezza della punta esposta al calore, dalla temperatura e durata del trattamento (62,63). Di solito, si utilizza un ago da 15-17 gauge, con punta raffreddata a -5°C mediante irrigazione interna di acqua, posizionato sotto guida ecografica, percutanea o intraoperatoria e con il paziente sotto anestesia locale. Rispetto all'alcoolizzazione, con la RFA si ottengono migliori risultati in termini di necrosi completa per le lesioni di diametro < 3cm (90% della RFA vs l'80% della PEI), con un numero inferiore di sedute (1,2 sessioni della RFA vs 4.8 sessioni della PEI) ma è riportata una percentuale maggior di complicanze (12% vs no complicanze con la PEI)(64,65). Rispetto alla crioterapia, la RFA appare più sicura ed efficace nell'eradicare il tumore, con un minor tasso di complicanze (3.3% vs 40.7%). Rispetto alla PLA, i risultati in termini di necrosi completa e sopravvivenza sovrapponibili ma con complicanze inferiori a favore della PLA (141,142,144,145). Mancano tuttavia lavori prospettici di confronto tra le tecniche al fine di determinare la superiorità o

equivalenza dell'una o dell'altra tecnica in termini di sopravvivenza, necrosi completa e complicanze. Esiste un unico lavoro prospettico randomizzato (66) che confronta la RFA con la resezione chirurgica.

Pertanto i candidati ideali per la RF sono pazienti con HCC piccolo (< 5 cm) (65) senza evidenza di metastasi extraepatiche, con non più di tre lesioni. La presenza di una pseudocapsula ben definita migliora l'efficacia della tecnica ablativa (65), così come l'insorgenza del tumore su un fegato cirrotico che produce un *oven effect*, ossia isola la lesione permettendo di raggiungere temperature più alte ed effetto citotossico più duraturo (64) L'approccio percutaneo ecoguidato è preferibile nei pazienti con 1-3 noduli < 3 cm. La RFA per via laparoscopica ha il vantaggio dell'ecografia intraoperatoria, che fornisce una migliore visione della grandezza e del numero delle lesioni, permettendo di inserire l'ago anche in noduli vicino a strutture vitali. Sono candidati alla RFA per via laparoscopica pazienti senza pregressi interventi sull'addome, con uno o due noduli < 4 cm, centrali e vicini ai grossi vasi. L'approccio laparotomico, infine, è indicato nei pazienti con grossi HCC, situati vicino ai grossi vasi e con precedenti interventi sull'addome che ne controindicano la laparoscopia. (61). I fattori che determinano il successo della RFA sono la grandezza ed il numero delle lesioni trattate (67,68) e la tecnica di rilascio delle onde di radiofrequenza. Con gli aghi in uso correntemente, si può ottenere un'area di necrosi di 4-5 cm con una singola applicazione. Pertanto il diametro delle lesioni non deve superare i 3-4 cm, a meno di utilizzare più applicazioni o una tecnica complementare (69). La

riduzione della vascolarizzazione del tumore con palloncini occludenti o embolizzazione o l'occlusione temporanea del flusso epatico per via laparotomia (manovra di Pringle) possono aumentare la necrosi (70,71). Con l'utilizzo degli aghi disposti ad ombrello, con generatore di 200W, si è ottenuta la necrosi di metastasi di grosse dimensioni (10cm) (72,67,68,73). Altre limitazioni all'uso della radiofrequenza sono la vicinanza del tumore ai grossi vasi, alle vie biliari, la sede superficiale che comporta il rischio di lesionare organi vicini o il diaframma (74). Il tasso di sopravvivenza a 1 e 4 anni è del 95.3% e del 77.8% rispettivamente, contro il 92.4% e 70% della PEI (75).

Il tasso di complicanze riportato dopo RFA varia dallo 0% al 27%. Il tasso di mortalità è basso o inesistente (0.3%-0.5%). Le complicanze più frequenti includono il versamento pleurico, il sanguinamento nel punto di passaggio dell'ago, il sanguinamento intratumorale, fistole e stenosi biliari, biloma (accumulo di bile nella lesione necrotica), ascesso epatico, bruciature cutanee, colecistite, danno termico degli organi adiacenti (diaframma, stomaco, duodeno, colon traverso), insufficienza epatica, infarto epatico segmentario, trombosi portale, fistole artero-venose, sindrome da lisi tumorale, emolisi sistemica, dolore prolungato per lesioni subcapsulari, mioglobinemia, mioglobinuria, seeding neoplastico, infarto del miocardio, aritmie (76,77). Nello studio di Curley et al, il tasso di complicanze precoci (entro i 30 giorni) è del 7.1%, maggiore nei pazienti trattati con RFA intraoperatoria (8.6%) rispetto alla tecnica percutanea (4.4%); il tasso di

complicanze tardive è del 2.4% senza differenze rilevanti tra i due approcci (74). Livraghi e coll (78) hanno analizzato retrospettivamente 2320 pazienti con 3554 lesioni (epatocarcinomi, colangiocarcinomi e metastasi epatiche) trattati con RFA in diversi Centri. L'analisi ha evidenziato una mortalità dello 0.3%, un tasso di complicanze maggiori del 2.2% per lo più periprocedurali (entro 30 giorni dall'intervento). Il tasso di complicanze minori è stato del 4.7%, prevalentemente precoci (entro 24 ore dalla procedura). Il diametro della lesione non si è rivelato un fattore determinante per predire il rischio di complicanze, mentre il numero di sessioni necessarie è significativamente maggiore nei pazienti con un numero più elevato di complicanze.

Sebbene la RFA sia generalmente applicata a scopo curativo, una percentuale significativa di pazienti presenta recidive tumorali. La RFA attualmente non può sostituire la chirurgia nei tumori reseccabili ma è in grado di migliorare la sopravvivenza di quelli non candidabili alla chirurgia o per il down staging di pazienti in lista di trapianto (61).

5.3.3 Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)

L'epatocarcinoma mostra un'intensa attività neoangiogenica durante il suo accrescimento (79). Nello stadio molto precoce, il tumore non è altamente vascolarizzato e la quota maggiore di apporto ematico proviene dalla vena porta. Progressivamente la quota di sangue arterioso aumenta, tanto che HCC ben differenziati ricevono nutrimento quasi esclusivamente dall'arteria

epatica e ciò costituisce il fondamento delle caratteristiche radiologiche che ne consentono la diagnosi. Inoltre, questa caratteristica costituisce il razionale per supportare l'ostruzione arteriosa come opzione terapeutica. L'ostruzione dell'arteria epatica si ottiene per via angiografica ed è nota come embolizzazione transarteriosa o come embolizzazione arteriosa transcatetere. (TAE). Quando si procede prima alla somministrazione intra-arteriosa di un mezzo di contrasto oleoso (LUF, Lipiodol Ultrafluido) emulsionato con uno o più farmaci chemioterapici e poi alla successiva manovra di embolizzazione meccanica con particelle occludenti i vasi tributari della neoplasia, si fa la procedura cosiddetta di chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). L'ostruzione dell'arteria può essere ottenuta mediante l'iniezione di agenti diversi. Il Gelfoam è stato l'agente maggiormente utilizzato, ora abbandonato per l'alta probabilità di causare danno biliare. L'alcool polivinico (80), l'alcool (81), le Starch microsferi (82), le coils metalliche (83) sono altre sostanze impiegate per la TACE. La procedura richiede l'introduzione di un catetere all'interno dell'arteria epatica sino al ramo segmentale o lobare al fine di ottenere una necrosi il più selettiva possibile del tessuto tumorale e risparmiare il tessuto non tumorale circostante. Il chemioterapico da iniettare prima dell'ostruzione arteriosa viene sospeso nel lipiodol, sostanza oleosa utilizzata per la linfografia, che viene trattenuto, per l'alterazione del tessuto reticolo-endoteliale e del flusso linfatico, dal tumore. Il lipiodol, ritenuto selettivamente all'interno del tessuto neoplastico, ha lo scopo di mantenere più a lungo l'esposizione del

tumore all'agente chemioterapico. Gli agenti chemioterapici più comunemente usati sono l'adriamicina, il cisplatino e la doxorubicina (84). E' una metodica in uso da molti anni a scopo palliativo per il trattamento di pazienti con tumore epatico per i quali i potenziali trattamenti curativi non sono indicati (85,86). Una recente metanalisi di 18 studi ha evidenziato come la embolizzazione transarteriosa (TAE) e la TACE possono aumentare la sopravvivenza di pazienti con epatocarcinoma in stadio intermedio, asintomatici, con cirrosi compensate e con tumore >5cm o multinodulare non invasivo (87). La TACE prima della resezione epatica non offre benefici (88). E' stato inoltre suggerito che gli epatociti maligni, a causa dell'ischemia indotta dalla embolizzazione, possono proliferare con una crescita incontrollata. Inoltre può verificarsi una trombosi portale con conseguente aumento dell'ipertensione portale e sanguinamento da varici (89).

Pertanto i candidati ideali per la TACE sono pazienti con funzione epatica conservata (Child-Pugh A), con HCC >5 cm o multinodulare, senza invasione vascolare. In questi casi i benefici derivanti dal raggiungimento di necrosi completa (30%-50% dei casi) non vengono annullati dal deterioramento della funzione epatica (90). In accordo con i criteri della WHO, il tasso di risposta al trattamento è compreso tra il 16% ed il 60%, ma meno del 2% dei pazienti raggiunge una necrosi completa. Durante il follow-up, il tumore residuo continua a crescere e ciò costituisce la base per i ritrattamenti che possono avvenire "on demand" o ad intervalli pre-stabiliti (84,91). La controindicazione principale all'uso della chemioembolizzazione

è la presenza di trombosi portale completa, shunts porto-sistemici, flusso epatofugo. Pazienti con trombosi portale lobare o segmentale sono candidati subottimali per il rischio di necrosi del tessuto tumorale e del tessuto non-tumorale privo di supporto ematico. Ciò aumenta il rischio di morte per scompenso epatico. Gli effetti collaterali legati all'iniezione intra-arteriosa di chemioterapici sono la nausea, il vomito, la depressione midollare, alopecia, ed insufficienza renale. L'ostruzione dell'arteria epatica con ischemia acuta del tumore si associa alla cosiddetta sindrome post-embolizzazione, nel 60-80% dei casi, caratterizzata da febbre, dolore addominale ed ileo (92). La febbre è causata dalla necrosi del tumore, ma può dipendere anche da complicanze meno frequenti come ascesso epatico e colecistite che si verificano nel 10% dei casi. Il tasso di mortalità è del 4% per pazienti accuratamente selezionati, ma raggiunge il 10%-20% per pazienti di classe B e C (93). Il miglioramento nel tasso di sopravvivenza di pazienti trattati con TAE o TACE è compreso tra il 20% ed il 60% a 2 anni, ma è chiaro che la rilevanza del miglioramento rispetto ai non trattati dipende dalle caratteristiche di base dei pazienti, dallo stadio del tumore, dal tipo di scheda di trattamento utilizzata (92,94-96).

5.3.4 Terapie mediche

Nel 30-40% dei casi, in pazienti accuratamente selezionati, con epatocarcinoma in stadio precoce, la sopravvivenza a cinque anni può raggiungere il 60-70% se sottoposti a trattamenti potenzialmente curativi

(resezione o trapianto) o procedure locoregionali (97). Tuttavia, tumori in stadio avanzato o con progressione dopo terapia locoregionale, hanno una prognosi sfavorevole sia per la sottostante cirrosi che per la scarsità di opzioni terapeutiche. Non ci sono terapie sistemiche che si siano dimostrate fino ad ora efficaci nel migliorare la sopravvivenza di questi pazienti (91,98,99).

Gli estrogeni stimolano la proliferazione cellulare epatocitaria in vitro e possono promuovere la crescita tumorale in vivo (100) Gli antiestrogeni come il tamoxifene si sono dimostrati in grado di ridurre i recettori degli estrogeni nel fegato (101). Barbare et al, tuttavia, in uno studio randomizzato di fase III, hanno dimostrato che il tamoxifene non aumenta la sopravvivenza dei pazienti con HCC avanzato (102). Gli antiandrogeni e l'octeotride, testati in studi randomizzati (103,104) e di fase III(105), non si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la sopravvivenza in pazienti con HCC avanzato. Sebbene un grande numero di agenti chemioterapici in monoterapia o in combinazione siano stati utilizzati in studi controllati e non, nessuno si è dimostrato efficace nel trattamento dell'HCC. La doxorubicina è il farmaco più utilizzato per l'epatocarcinoma. Recenti studi hanno dimostrato un tasso di risposta del 4-10.5% nei pazienti con HCC, ma è stata descritta tossicità di grado 3 di tipo ematologico e gastrointestinale. (106,107). L'interferone in numerosi studi non si è rivelato efficace nel trattamento dell'epatocarcinoma, così come la talidomide in uno studio di fase II (108-111). Diversi agenti sono stati studiati per la terapia molecolare dell'epatocarcinoma, quali

l'Erlotinib (112), il Bevacizumab (113) ed il Sunitinib (114). Tutti gli studi in fase II che ne hanno testato l'utilità, hanno dimostrato un'efficacia in termini di aumento del tasso di sopravvivenza complessiva. Per tale motivo, l'impiego in futuro di questi agenti può essere molto promettente. Il Sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare Pharmaceuticals-Onyx Pharmaceuticals) è una piccola molecola che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali e la neoangiogenesi ed aumenta il tasso di apoptosi in una gran parte di modelli tumorali (115,116). Esso agisce inibendo la serin-treonin Kinasi Raf1 e B-Raf ed i recettori per il VEGF1, 2 e 3 (endothelial growth factor receptors) e per il PDGFR- β (platelet-derived growth factor receptor- β) che attivano la tirosin kinasi. I segnali cellulari mediati da Raf-1 e dal VEGF sono implicati nella patogenesi molecolare dell'epatocarcinoma (117,118), costituendo il razionale per l'uso del sorafenib. I meccanismi d'azione del farmaco sono stati testati in uno studio preclinico da Liu et al (119) in due diverse linee cellulari di epatocarcinoma: PLC/Prf/5 (p53 mutante) e HepG2 (p53 *will type*). In uno studio di fase I è stata valutata la farmacocinetica del Sorafenib in pazienti con tumori solidi avanzati e refrattari (120). I risultati di uno studio di fase II su 137 pazienti con epatocarcinoma e cirrosi in stadio B e C di Child-Pugh indicano che il Sorafenib impiegato in monoterapia può avere effetti terapeutici benefici. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con Sorafenib è stata di 9.2 mesi ed il tempo medio di progressione di 5.5 mesi (121). Uno studio più recente di fase III (SHARP) multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo

(122), è stato condotto su 602 pazienti con HCC, trattati con 400mg di Sorafenib due volte al giorno o con placebo. La sopravvivenza mediana è risultata di 10.7 mesi nel gruppo del sorafenib e di 7.9 mesi nel gruppo trattato con placebo. Non c'è stata differenza significativa nel tempo di progressione sintomatica, mentre il tempo mediano di progressione radiologica è stato di 5.5 mesi nel gruppo trattato con sorafenib e 2.8 mesi in quello del placebo ($P < 0.001$). Studi precedenti hanno imposto cautela nell'uso del sorafenib a causa del rischio di emorragia ed eventi cardiaci. Tuttavia questo studio di Llovet non ha evidenziato un aumento di rischio di sanguinamento né di rottura di varici nei due gruppi a confronto. Gli eventi avversi più frequenti sono sovrapponibili a quelli osservati nei precedenti studi di fase II, ossia la diarrea, la perdita di peso e le reazioni cutanee coinvolgenti mani e piedi. In particolare, l'8% dei pazienti nel gruppo del sorafenib ha presentato diarrea e reazione cutanea di grado moderato, ma nel complesso l'incidenza di eventi avversi è stata sovrapponibile nei due gruppi (52% nel gruppo del Sorafenib vs 54% nel gruppo placebo).

5.3.5 Termoablazione laser percutanea (PLA)

L'ablazione mediante luce laser è una tecnica denominata in diversi modi da diversi Autori nel corso degli anni. Si è parlato di ILH, ILP, ILA, LITT, ILT, ILC, LTA (123-126). Al di là dei diversi acronimi usati per sottolineare una o l'altra delle caratteristiche della tecnica (la natura interstiziale, la necrosi coagulativa, il calore etc), la metodica si basa sul principio che l'energia emessa da una luce laser viene convogliata da fibre ottiche nel contesto del

tessuto tumorale. Il termine laser è l'acronimo di Light Amplifier by Stimulated Emission of Radiation. Il funzionamento del LASER si basa sulla capacità degli elettroni di emettere un fotone (luce) al passaggio da un orbitale superiore ad uno inferiore. Le caratteristiche del fotone emesso (la lunghezza d'onda) dipendono dal salto energetico compiuto dall'elettrone nel passaggio da un orbitale elettronico ad un altro e quindi dalla differenza di energia tra lo stato eccitato e quello di base di un dato atomo. Per il funzionamento del laser è necessario un elemento attivo (gas, cristallo, semiconduttore etc..) che determini il "colore" (lunghezza d'onda) della luce emessa. Esso può essere eccitato da una scarica elettrica, corrente elettrica o fascio di luce. Il primo elettrone che salterà ad un livello energetico più basso emetterà un fotone che colpendo un altro atomo indurrà l'emissione di un secondo fotone e così via con un aumento esponenziale del numero di fotoni che andranno a costituire un fascio collimato ed altamente energetico (elevata densità di energia). Oltre che dalla lunghezza d'onda, il laser è caratterizzato anche da una potenza e da una distribuzione temporale. Si parla infatti di laser ad emissione pulsata o continua. A differenza dell'emissione di luce tradizionale, il laser si caratterizza per il fascio strettamente collimato ("sottile") di luce monocromatica e coerente, ossia composta da fotoni con traiettoria parallela, uguale per lunghezza d'onda e fase. Ciò consente di immettere tale fascio in sottili fibre ottiche capaci di condurre a distanza, con dissipazioni ridotte, l'energia emessa dalla sorgente. Le fibre ottiche sono costituite da materiale trasparente alla luce di una specifica lunghezza d'onda

(es. quarzo) e rivestite da uno strato riflettente che le rende impermeabili alla luce stessa. Raggiunta l'estremità distale della fibra ottica, la luce sarà trasmessa nel mezzo circostante con caratteristiche geometriche che dipendono dalla morfologia della punta della fibra (es. emissione conica in caso di punta piatta) (127). L'effetto della luce laser sul tessuto biologico è influenzato dalle caratteristiche ottiche ed istologiche del tessuto e dalle caratteristiche del fascio luminoso. Modulando i parametri si può ottenere un effetto di vaporizzazione, meccanico (litotrixxia) o coagulativo. Per ottenere quest'ultimo effetto è necessario utilizzare un laser ad emissione continua (duty-cycle=100%) e con una lunghezza d'onda che renda massima la trasmissione della luce nel tessuto. Nonostante ciò, l'energia del fascio luminoso è completamente assorbita entro pochi millimetri, trasformata in energia termica che determina aumento della temperatura. Nel caso particolare del laser al neodimio YAG (Nd-YAG), l'emissione ha una frequenza pari ad una lunghezza d'onda di 1064 nm. Studi sperimentali hanno dimostrato che un laser Nd-YAG con una singola fibra a punta piatta può determinare una necrosi tissutale di forma ovalare con diametro longitudinale massimo di 16-18 mm e trasverso di 9 mm (128) al pari di qualsiasi altra sorgente di energia termica, sia essa generata con onde a radiofrequenza che con microonde. Un tessuto sottoposto a ipertermia, subirà danni più o meno reversibili a seconda della temperatura e del tempo di esposizione (129). Dal punto di vista macroistologico, la lesione indotta è costituita da una cavitazione, da uno strato di carbonizzazione ed uno di

coagulazione, dal centro alla periferia. Tra la lesione e il tessuto vitale è presente un ulteriore strato detto di transizione in cui hanno luogo fenomeni infiammatori che cambiano a seconda dell'intervallo intercorso tra trattamento e valutazione (126,130). L'impiego della laser per lesioni tumorali epatiche ha richiesto strategie in grado di aumentare il volume di necrosi indotta. Pur utilizzando frequenze con alto coefficiente di trasmissione, il percorso del fascio primario nel tessuto risulta molto breve (3-4mm). L'assorbimento della luce viene accentuato dalla carbonizzazione del tessuto che ne modifica le caratteristiche ottiche (126,130,131). Per superare queste difficoltà ed incrementare la dimensione della sorgente, le ipotesi formulate sono state di *a*) aumentare la superficie di contatto tra fibra ottica e tessuto o *b*) aumentare il numero di fibre utilizzate contemporaneamente. Alcuni Autori hanno messo a punto diffusori cilindrici con o senza sistemi di raffreddamento, mentre altri hanno utilizzato tecniche multifibra, con splitter in grado di dividere il fascio laser principale ed attivare 4 o più fibre contemporaneamente (132-134). La prima soluzione fu sviluppata da Vogl e coll di Francoforte e denominata LITT (Laser Interstitial Thermal Therapy). Tuttavia questa tecnica presenta alcuni svantaggi quali l'uso di diffusori di calibro maggiore, la necessità di dover eseguire la procedura sotto guida TC e con applicazioni multiple per ottenere volumi adeguati di necrosi. La seconda strada fu seguita dal gruppo di Bown di Londra e dal gruppo di Pacella e coll di Roma (135,136). Il gruppo londinese ha eseguito la procedura con basse potenze di emissione (2 watts per fibra) e

con guida TC che ha impedito di ottimizzare l'effetto della multifibra, la quale richiede il posizionamento degli aghi in rapporti geometrici precisi. Il gruppo di Pacella, sfruttando anche i dati sperimentali degli olandesi (137) ed utilizzando maggiori potenze (5 watts per fibra) sotto guida ecografica, ha ottenuto risultati migliori (138,139).

La tecnica multifibra a punta piatta, utilizzata da Pacella e coll, prevede l'impiego di un laser Nd:YAG in grado di fornire un'emissione continua di almeno 50 watts. Lo splitter da loro utilizzato è costituito da specchi e prismi in grado di dividere il fascio principale del laser in 4 fasci secondari di potenza uguale. Le quattro uscite dello splitter sono collegate a 4 fibre ottiche di quarzo da 300 μ m rivestite da uno strato sottile di plastica riflettente di protezione. Tale conformazione le rende molto flessibili e ne consente l'introduzione in aghi da 21G. Prima di ogni trattamento l'estremo distale delle fibre viene tagliato in modo da ottenere una punta a superficie piana. Si posiziona un sistema di blocco in modo che una volta inserite nell'ago, fuoriescano per 10 mm dalla punta della camicia dell'ago. Sotto guida ecografia gli aghi vengono inseriti con decorso quasi parallelo in modo che le loro estremità si posizionino ai vertici di un quadrato di 15-20 mm di lato. Un adeguato sistema di guida permette di inserire gli aghi in un unico punto di entrata. Successivamente vengono inserite le fibre che, grazie ai blocchi, sporgeranno di 10 mm rispetto alla camicia degli aghi e risulteranno a contatto col tessuto. Il laser viene attivato in modo da ottenere una potenza di 5 watts per fibra. Il trattamento dura circa 6 minuti, tempo necessario a

raggiungere un'energia di 1800 Joules per fibra. Ogni trattamento prevede la cessione di 4x1800 J (7200J) nel tessuto neoplastico. Ogni sessione o seduta si può comporre di uno o più illuminazioni semplicemente retraendo gli aghi di 20-30 mm o riposizionandoli in diverse aree della lesione sottoposta alla manovra. Al termine le fibre vengono estratte dall'ago mantenendo in funzione il laser, in modo da aumentare la temperatura nella camicia dell'ago stesso e determinare la coagulazione del tramite, espediente usato per ridurre al minimo la possibilità di seeding neoplastico (138,139). L'ecografia è la tecnica più accurata ed economica per eseguire la procedura laser. Il puntamento della lesione e l'infissione degli aghi possono risultare difficili in particolari tipologie di pazienti (obesi ad esempio) o per lesioni di difficile approccio (sottodiaframmatiche). L'uso del sistema di guida, tuttavia, che consente di inserire gli aghi in un unico foro, agevola la manovra rendendo sicuro anche l'approccio intercostale. La produzione di gas durante il trattamento appare come spots iperecogeni nell'area trattata o lungo i vasi e le vie biliari. Il gas è riassorbito in un tempo variabile da pochi minuti ad alcune ore. La lesione trattata appare dunque come un'area cavitaria nella porzione centrale, circondata da un'anello sottile di carbonizzazione iperecogeno agli US ed un alone più esterno, ipoecogeno, corrispondente all'area di coagulazione (139). La TC spirale multistrato o la RM, mediante l'utilizzo di mezzi idrosolubili, permettono una valutazione più accurata dell'estensione della necrosi, che appare come area priva di enhancement. Il tessuto sano circostante può essere caratterizzato, invece, da fenomeni di

enhancement anomali, da riferire a processi infiammatori oppure a ridistribuzione del flusso sanguigno. Il protocollo adottato da Pacella e coll prevede il controllo post procedura a 24-48 ore, a tre mesi e a 6 mesi nel follow-up.

Da sottolineare che mediante opportune sequenze sensibili alla variazioni della temperatura nel corso della termoablazione a luce laser, è possibile controllare agevolmente in tempo reale l'effettiva coagulazione e la sua reale estensione con la Risonanza Magnetica, in quanto le fibre ottiche non producono alcuna distorsione o alterazione del campo magnetico e quindi, al contrario degli altri metodi di ablazione termica, è possibile conoscere durante il trattamento la reale efficacia della manovra e interrompere la sessione al momento in cui si constata la completa distruzione del tessuto neoplastico.

Per ablazione completa si deve intendere l'assenza di aree di tessuto patologico vascolarizzato alla periferia e/o nel contesto della zona di necrosi indotta (139). La ablazione si definisce incompleta, al contrario, quando persiste tessuto patologico in fase arteriosa dominante alla periferia, ai margini o nel contesto dell'area di necrosi. La presenza di tessuto vitale a 3 mesi di distanza è considerata "residuo di malattia" (necrosi incompleta) e il paziente può essere ritrattato con un'ulteriore seduta di PLA. La presenza di tessuto vitale oltre i tre mesi è considerata "recidiva loco-regionale" ed in questo caso il trattamento ablativo è ritenuto un insuccesso terapeutico. Pertanto la recidiva locale è definita come presenza di "foci" di tessuto vitale

(ad enhancement positivo in fase arteriosa dominante alla TC spirale) ai margini e/o nel contesto dell'area necrotica e/o entro i 2 cm dal margine della zona sottoposta a manovra ablativa. La prima sessione è quella eseguita alla scoperta del nodulo e le successive, se necessario, entro e non oltre i 3 mesi successivi dalla prima manovra. Il controllo a 3 mesi di distanza è necessario per stabilire se la(e) manovra (e) sono state sufficienti ad ottenere una zona di coagulazione completa con un sufficiente margine di sicurezza periferico di almeno 0.5-1.0 cm intorno alla lesione iniziale (139). Tutte le lesioni metacrone che compaiono nello stesso segmento o in altri segmenti dopo i trattamenti iniziali sono da considerare nuove lesioni.

Nel caso di lesioni ≤ 4 cm la PLA si può considerare un trattamento radicale in grado di indurre ablazione completa con margine di sicurezza più o meno esteso. Il concetto di margine di sicurezza deriva da esperienze chirurgiche che dimostravano come i pazienti nei quali il margine di sicurezza comprendeva almeno 1 cm di tessuto sano intorno alla lesione avevano una sopravvivenza maggiore (128,140). Qualora non si ottenga una necrosi completa per lesioni ≤ 4 cm (dopo tre sessioni di PLA) o in caso di lesioni con maggiori dimensioni si impone un approccio combinato. Pacella e coll hanno suggerito per primi la terapia combinata di PLA seguita da TACE (138).

I candidati ideali al trattamento con PLA, così come evidenziato anche per la RF (65) sono pertanto pazienti che hanno fino a 3 noduli di dimensioni non superiori a 3 cm, senza evidenza di infiltrazione vascolare o metastasi

extraepatiche (141,142). Con un singolo trattamento laser è possibile ottenere in media una necrosi di 15.0 cc \pm 5.1 cc (range 8.0-25.0 cc) con un diametro medio di 3.1 cm \pm 3.1 cm (range 2.2-4.2cm) indipendentemente dal tipo istologico. In una singola sessione, attivando simultaneamente le quattro fibre di quarzo, con una potenza di 5 watts, ed un'energia pari a 7200 J (1800J per fibra) per un tempo di 6 minuti, si può ablare completamente una lesione di 3 cm di diametro (141). Pacella e coll hanno dimostrato come nei noduli \leq 3 cm si ottenga una necrosi del 95%, mentre in lesioni \leq 4 cm la necrosi sia pari al 78%. Il volume di necrosi è maggiore del volume iniziale della lesione nel 90% e nel 74% rispettivamente. Gli unici fattori che sembrano condizionare il risultato finale sono il carattere infiltrante del tumore e la sede, talora difficile da raggiungere sotto guida ecografica tanto da non riuscire a posizionare correttamente gli aghi e le fibre nel contesto della lesione. Questi dati sono stati confermati in uno studio retrospettivo successivo su 239 pazienti (141) sottoposti a PLA. Per lesioni \leq 3 cm si è ottenuta una necrosi nell'89% dei casi, mentre per noduli maggiori, la percentuale è scesa al 74%. Gli unici fattori che sembrano influenzare la sopravvivenza sono la completa ablazione iniziale, il livello di bilirubina \leq 2.5mg/dl ed il grading istologico. Pazienti con Child-Pugh A (migliore funzione epatica), tumore \leq 3 cm e grading ben differenziato con completa ablazione iniziale hanno una sopravvivenza mediana di 58 mesi. Uno studio del 2007 (142) su 86 noduli di epatocarcinoma trattati con PLA ha evidenziato un tasso di ablazione completa del 72% ed i fattori predittivi di insuccesso terapeutico sono

risultati il grading aggressivo (crescita infiltrante) ($P < .002$), lo stato di tumore non-naive ($P < .001$) ed il livello di esperienza dell'operatore ($P < .002$). Quest'ultimo fattore era stato precedentemente considerato solo in uno studio prospettico di Poon et al (143) che evidenziavano come i primi 50 tumori erano stati trattati con la RF meno efficacemente rispetto ai 50 tumori successivi, quando la tecnica e l'esperienza dell'operatore si erano affinate.

Per quanto attiene le complicanze della PLA, i dati di uno studio multicentrico (144) condotto su 520 pazienti con epatocarcinoma (diametro medio 3.2 ± 1.7 cm) ha evidenziato un tasso di complicanze maggiori di 1.5% associate ad una maggiore erogazione di energia ($P = .001$) e ad una localizzazione profonda della lesione nel parenchima epatico ($P = .05$) e un tasso di complicanze minori pari al 7.2%, che si associano anche in questo caso ad una maggiore erogazione di energia ($P = .001$). Un ruolo importante in quest'ultima evenienza è giocato anche dal livello di bilirubina e dal tempo di protrombina ($P = .01$). Questi dati documentano la minore aggressività della PLA rispetto alle altre tecniche ipertermiche

Infine va sottolineato la recente pubblicazione (145) di un lavoro multicentrico, sui risultati a lungo termine di un'analisi retrospettiva su 432 pazienti trattati con questa tecnica, tra il 1994 ed il 2005, per epatocarcinoma singolo ≤ 4 cm o 3 noduli ≤ 3 cm ciascuno. La risposta completa su 548 noduli è stata del 79.6%, in particolare per i noduli ≤ 2 cm del 85.1%, dell'81.8% per noduli tra 2.1 e 3.0 cm e del 60.4% per noduli tra 3.1 e 4.0 cm, con una differenza altamente significativa ($P = .0015$) tra pazienti con

tumore singolo e pazienti con multinodularità. La sopravvivenza complessiva mediana è stata di 47 mesi (CI 95%, 41-53mesi), con una sopravvivenza cumulativa a 5 anni del 34%. Pazienti con cirrosi Child-Pugh A, tumore ≤ 3 cm, ben differenziato, e risposta completa precoce hanno una sopravvivenza mediana di 65 mesi (CI 95%, 38-92 mesi). Infine un gruppo selezionato di pazienti con cirrosi Child-Pugh A con lesioni di diametro ≤ 2 cm e tumore ben differenziato in cui si sia ottenuta una risposta sostenuta hanno una sopravvivenza mediana di 68 mesi. I fattori predittivi di sopravvivenza sono risultati il livello di albumina sierica ≥ 3.5 g/dl (P=.002), il raggiungimento della necrosi completa (P=.001), l'età < 73 anni. La probabilità di recidiva locale e a distanza è stato del 20%. Il tempo medio di recidiva è risultato di 24 mesi (CI 95%, 20-28 mesi), in particolare di 25 mesi per pazienti con tumore ≤ 2 cm e di 23 mesi per quelli con noduli tra 3.1 e 4.0 cm. Il tasso di morbilità è accettabile (7 complicanze maggiori, 1.6%) ed un singolo caso di mortalità peri-procedurale. Nessun caso di seeding neoplastico si è osservato. Questi dati competono in maniera favorevole con i risultati della RF nonostante le diversità delle popolazioni esaminate e delle tecniche utilizzate e sono comparabili a quelle della chirurgia quando la resezione avviene in soggetti con analoghe caratteristiche cliniche.

Le conclusioni di questo lavoro suggeriscono quindi, alla luce della favorevole comparazione con i dati della chirurgia, che pazienti con cirrosi Child A e con buona riserva funzionale epatica con lesioni di ≤ 2 m con grading ben differenziato possono/devono essere sottoposti a terapia

percutanea e non a chirurgia, anche se resecabili. Lesioni delle stesse dimensioni ma con grading più avanzato devono essere sottoposte a resezione chirurgica per l'elevata incidenza di invasione vascolare che si osserva in questi casi, nei quali solo la chirurgia può garantire una completa radicalità locale. In altre parole non sono le dimensioni a giocare un ruolo predittivo sulla sopravvivenza ma il grado di aggressività locale sottolineato dal grading istologico. Ne consegue che tutte le lesioni sospette per HCC devono essere sottoposte a biopsia preliminare sia di natura che di grading.

PARTE SPECIALISTICA

Introduzione

Nonostante i risultati incoraggianti ottenuti nel trattamento del piccolo epatocarcinoma mediante le tecniche di ablazione percutanea, in termini di successo terapeutico, di sopravvivenza a medio e lungo termine, di percentuali di recidiva locale e tassi di morbilità-mortalità (53-55,59,60,64,65,75-78,141-145), uno dei punti ancora critici rimane il trattamento delle lesioni a rischio, ossia lesioni subcapsulari o a meno di 1 cm da strutture vitali come colecisti, vie biliari, ilo epatico, branche portali, vena cava, vene sovraepatiche, cuore ed anse intestinali.

Gli studi condotti fino ad ora, per lo più retrospettivi, hanno usato la radiofrequenza come tecnica di ablazione. In altre parole la RF è allo stato attuale la tecnica più testata. Gli scarsi risultati terapeutici ed il rischio di complicanze (147-150) possibili con la RF hanno scoraggiato il trattamento percutaneo di queste lesioni o indotto ad utilizzare espedienti quali lo pneumotorace (151), l'ascite artificiale (152), l'irrigazione delle vie biliari con soluzione salina fredda (153) o il posizionamento di un palloncino per via percutanea tra il fegato e l'ansa intestinale (154). In questi casi l'operatore deve bilanciare due fattori: un'ablazione sicura verso un'ablazione completa (155,156). Pochi sono gli studi in cui sia stato utilizzato un gruppo di controllo (157,158) e da questi non emerge una differenza significativa in termini di successo terapeutico, di tasso di recidiva

locale e di percentuale di complicanze.

La terapia laser percutanea, testata sia nel caso di metastasi da colon retto (133) che nel caso di epatocarcinomi (145) in studi di coorte su un numero molto ampio di pazienti e per lunghi periodi, si è rivelata una tecnica sicura ed efficace nel trattamento del piccolo epatocarcinoma. Lo scopo della nostra analisi è di valutare se la sede della lesione abbia un impatto sulla percentuale di necrosi completa, sulla recidiva locale e la sopravvivenza di questi pazienti trattati con la PLA.

Materiali e Metodi

Pazienti

Tra il giugno 1996 ed il giugno 2008, 164 pazienti affetti da cirrosi epatica sono stati sottoposti a trattamento laser percutaneo per epatocarcinoma. Le caratteristiche basali dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. Le caratteristiche delle lesioni tumorali sono riassunte nella Tabella 2. La diagnosi di malignità è stata posta, secondo le linee guida vigenti EASL (86) mediante il dosaggio di alfafetoproteina (AFP) >200ng/ml ed una tecnica di imaging - tomografia assiale computerizzata o ecografia - o due tecniche di imaging con evidenza di enhancement contrastografico o ecogenicità caratteristici per epatocarcinoma. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia del nodulo tumorale al fine di analizzare il valore predittivo del dato istologico (159-161,141). Tutti i pazienti assegnati al trattamento ablativo non erano candidabili all'intervento chirurgico perchè non rientravano nei

criteri utili per la resezione (36,162). I pazienti giudicati elegibili per il trattamento laser presentavano un nodulo singolo di epatocarcinoma con diametro massimo ≤ 4 cm o un massimo di 3 noduli fino a 3 cm di diametro ciascuno. Sono stati selezionati retrospettivamente e suddivisi in due gruppi in base alla presenza di uno o più noduli localizzati in una sede giudicata a rischio(149,158). I criteri di esclusione dal trattamento laser sono stati la presenza di cirrosi epatica scompensata (classe C di Child-Pugh), la presenza di trombosi portale neoplastica, ascite refrattaria o malattia neoplastica extraepatica, conta piastrinica $\leq 25000/\text{mm}^3$, attività protrombinica $\leq 40\%$, età non superiore agli 85 anni. L'ipertensione portale è stata valutata in accordo alle Linee Guida dell'EASL (European Association for the Study of the Liver) e AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease)(86). Il trattamento laser è stato approvato dal Comitato etico dell'Ospedale ed un consenso informato scritto è stato compilato dai pazienti prima del trattamento.

Ipertermia Laser Percutanea

I pazienti candidabili alla terapia laser percutanea sono stati ospedalizzati, in accordo alle norme vigenti del SSN, per 3 giorni, salvo complicanze.

Il trattamento laser è stato eseguito con paziente in sedazione cosciente (miscela di midazolam maleato 5-15 mg, fentanyl citrato 50-200 μ g e propofol 50-150 mg) senza o in associazione con anestesia locale tronculare (lidocaina 1% 10 ml per due metameri) e monitoraggio continuo dei parametri vitali.

Sotto guida ecografica sono stati posizionati da uno a quattro aghi da 21-gauge a seconda del diametro del nodulo (un ago nelle lesioni ≤ 1 cm, due nelle lesioni ≤ 2 cm e sempre quattro aghi nelle lesioni ≥ 2 cm), ad una distanza di 1,0-1,5 cm tra un ago e l'altro, in modo da coprire l'intero volume tumorale. Il mandrino dell'ago è stato sostituito con le fibre ottiche di quarzo da 300 micron a punta piatta collegate ad una sorgente laser al Nd:YAG con energia a lunghezza d'onda continua di 1,064 millimicron. La punta nuda e piatta pesca per 1 cm nel tessuto tumorale (terapia interstiziale) e ciò si è ottenuto retraendo di 1 cm l'ago e spingendo per 1 cm la punta della fibra nel tessuto tumorale. La sorgente di luce laser è dotata di uno splitter a specchi che consente di erogare ad ogni istante contemporaneamente la stessa energia ad ogni fibra. La fonte di energia è stata attivata ad una potenza di 5 Watt per 6 minuti in modo da erogare 1800 joules per fibra per una singola illuminazione. Se le dimensioni della lesione lo richiedevano, nella stessa seduta sono stati eseguiti anche più illuminazioni (non più di due), spostando le fibre di 1,5-2 cm verso l'esterno.

Valutazione dell'efficacia del trattamento

L'efficacia del trattamento laser è stata valutata in tutti i pazienti mediante TC addome ad un mese di distanza dalla procedura secondo i criteri modificati della WHO. La risposta al trattamento è stata classificata come ablazione completa in base all'assenza di segnale contrastografico all'interno o alla periferia dell'area di necrosi. Il paziente con ablazione incompleta o

eccentrica è stato sottoposto a trattamenti laser successivi, fino ad un massimo di 3. La presenza di tumore al termine del trattamento è stato classificato come “insuccesso terapeutico”. Questi pazienti sono stati quindi sottoposti a TACE selettiva. E’ stato definito recidiva locale del tumore la ricomparsa di tessuto tumorale durante il follow-up all’interno dell’area di coagulazione o a meno di 2.0 cm dal margine dell’area trattata nel tessuto apparentemente sano circostante la lesione. Pertanto l’iniziale risposta incompleta (dopo tre mesi) e la comparsa di recidiva locale rappresentano il fallimento nel controllo locale della malattia.

Valutazione della complicità

Le complicità del trattamento sono state descritte in accordo agli standard della Società di Radiologia Interventistica (162). Il tipo ed il numero delle complicità durante il follow-up sono state registrate e classificate come maggiori o minori in accordo allo studio di Goldberg et al.(163).

Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate retrospettivamente. L’obiettivo dell’analisi è stato quello di valutare l’impatto della sede delle lesioni sulla sopravvivenza complessiva dei pazienti e sulla recidiva locale. La sopravvivenza complessiva è stata calcolata a partire dall’inizio del trattamento sino al decesso o all’ultima visita. Per recidiva locale si intende la ricomparsa di tessuto vitale durante il follow-up entro i limiti dell’area di

necrosi o a meno di 2 cm dalla stessa nel parenchima circostante. Sono state valutate le seguenti variabili per il loro impatto sulla sopravvivenza e sul rischio di recidiva: età, sesso, classe di Child-Pugh, MELD score, diametro del tumore, sede della lesione, grading istologico, albumina sierica, bilirubina sierica, tempo di protrombina, conta piastrinica, transaminasi, ipertensione portale, fosfatasi alcalina, creatinina, alfafetoproteina. Le analisi statistiche sono state ottenute utilizzando il programma “R”.

Le curve di sopravvivenza sono state calcolate mediante la Kaplan-Meier e confrontate usando il Log-Rank test. L'analisi multivariata è stata eseguita basandosi sul modello di Cox.

Risultati

Su 164 pazienti trattati con PLA, 154 (94%) hanno raggiunto una risposta completa precoce (Tab.3). Nel gruppo dei pazienti con lesioni *a rischio*, su un totale di 106, 98 (92.4%) pazienti hanno ottenuto una ablazione completa. In tali pazienti su 116 noduli sottoposti a PLA, 108 (93%) noduli hanno ottenuto una risposta completa. Nel gruppo di controllo, si è ottenuta una ablazione completa in 56 su 58 (96.5%) pazienti; in questo gruppo sul totale di 66 noduli in 64 (95%) abbiamo ottenuto un'ablazione completa. La differenza tra i due gruppi in termini di risposta completa non è statisticamente significativa ($p = .497$). Il diametro della lesione non sembra influenzare la probabilità di ablazione completa (97.7% di risposta completa nei pazienti con noduli < 2.0 cm; 95.6% per noduli tra 2.1cm e 3.0cm; 88.2%

per noduli tra 3.1cm e 4.0cm; $p=.145$).

Sopravvivenza

Al momento dell'analisi dei dati, abbiamo constatato che 6 (3.6%) pazienti erano stati sottoposti a trapianto di fegato mentre 8 (5%) su 164 pazienti sono risultati drop-out nel follow-up. Sessantanove su 106 (65%) pazienti e 38 su 58 (65%) pazienti, rispettivamente del gruppo delle lesioni a rischio e del gruppo di controllo, sono morti. Nel primo gruppo, il decesso è stato causato da epatocarcinoma in 33 casi (31%), altra neoplasia in 3 casi (2%), infarto o altra patologia cardiovascolare in 6 pazienti (5%), peggioramento della cirrosi o scompenso epatico in 22 pazienti (20%), altre cause in 4 pazienti. In un paziente si è verificato uno scompenso epatico acuto successivamente al trattamento ablativo. Nel gruppo di controllo sono stati registrati 26 casi (45%) di decesso per epatocarcinoma, 8 casi (14%) per scompenso della cirrosi, 3 casi (5%) per altra neoplasia e 1 caso di decesso per perforazione intestinale(Tab.4).

La *reverse* Kaplan Meier ha stimato che il tempo mediano di follow-up è stato di 81 mesi.

La mediana della sopravvivenza complessiva non ha mostrato differenze significative nei due gruppi ($p= .374$)(Fig1). Nel gruppo delle lesioni a rischio è risultata di 42 mesi (95% CI, 32-52 mesi) con una probabilità di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dello 0.90 (s.e =0.029), 0.54 (s.e.=0.053) e 0.33 (s.e. =0.054) rispettivamente. Nel gruppo di controllo la mediana della

sopravvivenza complessiva è stata di 43 mesi (95% CI, 37-56 mesi) con una probabilità di sopravvivenza complessiva a 1, 3 e 5 anni dello 0.95 (s.e.=0.030), 0.66 (s.e.=0.070) e 0.33 (s.e.=0.074) rispettivamente. All'analisi multivariata, l'età ($p= .015$), il tempo di protrombina ($p= .0001$) e l'alfafetoproteina ($p= .020$) sono risultati gli unici fattori predittivi di sopravvivenza. La presenza di una sede "a rischio" ha mostrato un incremento di rischio del 6% che tuttavia non è statisticamente significativo ($p= .77$), pur se aggiustato per età, tempo di protrombina e valore di alfafetoproteina (Tab.5)

Recidive

Al momento dell'analisi su 154 pazienti con risposta completa 34 (22%) hanno avuto una recidiva locale. Per i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, il tempo mediano di comparsa della recidiva (*time to local recurrence* ♦) è stato di 84 mesi nel gruppo di controllo e di 134 nelle gruppo delle lesioni a rischio. La presenza di una sede "a rischio", sebbene aggiustata per diametro ed istologia, non sembra influenzare in maniera significativa il rischio di recidiva locale ($p=.53$; HR 1.32) (Fig2). Questa evidenza è confermata nell'analisi multivariata (Tab.6). I risultati del modello di Cox suggeriscono che il diametro massimo della lesione, è l'unico fattore predittivo di recidiva del tumore ($p=.01$; HR 1.73) (Fig. 3).

♦ Llovet JM et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. JNCI 2008;100:698-711

Complicanze

Le complicanze del trattamento, classificate secondo i criteri della Società di Radiologia Interventistica (162) sono riassunte nella Tabella 7. Una paziente di 69 anni, affetta da cirrosi epatica in classe B7 di Child-Pugh, è deceduta per scompenso epatico acuto dopo quattro giorni dalla procedura. L'incidenza di complicanze minori è stata del 51% (54/106 pazienti) nel gruppo delle lesioni difficili e del 31% (18/58 pazienti) nel gruppo di controllo ($p = .01$).

Nel gruppo delle lesioni "difficili", si sono verificate 67 complicanze minori in 54 pazienti, tutte entro 24 ore dalla procedura. L'unico caso di complicanza maggiore è stato quello di un paziente deceduto per scompenso epatico acuto con insufficienza multiorgano dopo quattro giorni dalla procedura. Tra le complicanze minori sono stati osservati 6 casi di ematomi subcapsulari, 1 caso di dolore addominale, 15 casi di aumento lieve-moderato della temperatura, 40 casi di versamento pleurico, 2 casi di ascite, 1 caso di necrosi parziale del rene destro ed 1 caso di ittero ed 1 caso di necrosi parziale della parete gastrica. Nel gruppo di controllo si sono verificate 21 complicanze minori in 18 pazienti, tutte precoci, tra le quali 9 casi di aumento lieve-moderato della temperatura, 11 casi di versamento pleurico e 1 caso di ascite.

A parte il caso di decesso, nessun paziente che ha manifestato complicanze relative alla manovra ha richiesto interventi chirurgici, procedure

radiologiche interventistiche o ricovero in terapia intensiva.

Discussione

La terapia laser percutanea è una tecnica che si è dimostrata efficace nell'ottenere un'ablazione completa di piccoli epatocarcinomi non candidabili alla resezione chirurgica (139,141,142,165,166). L'ultimo studio pubblicato, sebbene retrospettivo, ha mostrato dati di outcome a lungo termine molto incoraggianti (145), con una percentuale di successo terapeutico del 78% su 432 pazienti, un tempo mediano di sopravvivenza di 47 mesi ed una probabilità di sopravvivenza cumulativa a 5 anni del 34%, che raggiunge il 60% nei pazienti in classe A di Child-Turcotte-Pugh con HCC \leq 2cm di diametro e con grading ben differenziato. I risultati di uno studio multicentrico recente (144) hanno evidenziato come la presenza di complicanze maggiori sia associata alla quantità di energia erogata ed alla sede più profonda delle lesioni, rispetto a quelle site più superficialmente ($p < .05$). I dati di letteratura, riguardanti l'influenza della sede sull'outcome dei pazienti trattati, provengono per lo più da studi retrospettivi di pazienti con epatocarcinoma trattato con la radiofrequenza e sono in massima parte campioni a numerosità limitata (148,150,155, 157,158, 167-169). L'unico lavoro, ancorché retrospettivo, su un numero consistente di pazienti con lesioni definite "ad alto rischio" è stato pubblicato da Teratani T et al (149), il quale ha dimostrato che nonostante il più alto numero di sessioni e la durata maggiore necessarie per i pazienti con noduli in sedi rischiose, non

esiste differenza significativa in termini di complicanze maggiori e di probabilità di recidiva locale. Solo il diametro del tumore è risultato associato in maniera statisticamente significativa con il rischio di recidiva locale. L'autore ha preso in esame, tuttavia, solo lesioni di diametro ≤ 3 cm e questo può spiegare la bassa percentuale di complicanze precoci e la sostanziale sovrapponibilità di risultati nei due gruppi di pazienti trattati.

Nel nostro studio abbiamo dimostrato che in pazienti trattati con PLA la sede del tumore non sembra influenzare l'outcome. L'ablazione completa è stata ottenuta in 108 sui 116 (93%) noduli localizzati in sedi cosiddette "ad alto rischio" vs il 95% (64/66 noduli) nel gruppo di controllo. La mediana del follow-up è stata di 81 mesi e nei pazienti che hanno ottenuto una ablazione completa del tumore, la mediana di sopravvivenza è stata stimata a 134 mesi per quelli con lesioni "a rischio" e 84 mesi per i controlli. La sede della lesioni non è risultato un fattore prognostico di sopravvivenza, confermando altresì l'importanza della funzione epatica, qui rappresentata dal tempo di protrombina, come valore predittivo di outcome (55,170). L'alta percentuale di successo terapeutico è verosimilmente legata al perfezionamento della tecnica percutanea e all'esperienza dell'operatore, come accade per tutte le tecniche ablative percutanee. Le sessioni sono state ripetute fino ad un massimo di 3 nell'arco di 3 mesi, nel tentativo di raggiungere l'ablazione completa delle lesioni. Sebbene questo aumenti il numero dei possibili "trattamenti" per sessione, l'ablazione completa precoce si associa anche ad una prognosi migliore (55,141,145). Tali percentuali sono sovrapponibili a

quelle riportate in letteratura con la RF (149, 170). La sede della lesione non sembra avere correlazione con la probabilità di recidiva locale del tumore ($p= .53$), che altresì sembra associata in maniera statisticamente significativa solo con il diametro della lesione ($p= .01$), così come riportato in altre casistiche maggiori (141,145). Al momento dell'analisi 6 pazienti (3.6%) erano stati sottoposti a trapianto di fegato, confermando l'utilità della tecnica ablativa come "ponte" in attesa del trapianto (171). La morbilità associata alla PLA è risultata accettabile se si considera che solo una complicanza maggiore si è verificata sul totale dei pazienti (un caso di decesso periprocedurale), mentre tutte le altre sono state complicanze minori. La differenza riscontrata in termini di complicanze tra i due gruppi di pazienti si giustifica considerando che le lesioni trattate avevano un diametro fino a 4 cm che difficilmente si possono ablate con una singola sessione di PLA. Come supportato da altri studi (138,172) il 15-20% delle lesioni anche < 4 cm non viene completamente ablato dalla sola PLA, rendendo necessario completare il trattamento con la TACE.

In conclusione, possiamo affermare che la sede dell'epatocarcinoma non ha un impatto significativo sull'outcome dei pazienti con tumori anche fino a 4 cm trattati con la PLA. Il diametro della lesione, invece, si conferma quale fattore prognostico negativo sulla probabilità di recidiva locale e verosimilmente sul rischio di complicanze legate alla manovra.

Bibliografia

1. Bosch X, Munoz N. Hepatocellular carcinoma in the world. Epidemiologic questions. In: Di Bisceglie AM, Purcell RH, (Eds). Etiology, pathology and treatment of HCC in North America. Woodlands, TX; Portfolio Publ. Co. 1991;35-54
2. Stroffolini T, Chiaromonte M, Tiribelli T et al. HbsAg carrier state and hepatocellular carcinoma: relative risk and population attributable risk from a case control study in Italy. J of Hepatology 1992;360-363
3. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A Case control study. Ann. Int.Med 1992;116:97-102
4. Bruix J, Llovet JM, Brù C et al. Presentazione clinica. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L (Eds). Epatocarcinoma. Milano. Poletto Editore 1997; 47-50
5. Cottone M, Virdone F, Fusco G et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. Gastroenterology. 1989; 96:1566-1571
6. Bruix J, Castells A, Brù C et al. Características clinicas y prognosticos del hepatocellular carcinoma. Existen diferencias geografica? Gastroenterol Hepatol 1991;14:520-524
7. Hsu HC, Wu MZ, Shen JC et al. Tumor invasiveness and prognosis in hepatocellular carcinoma: Cancer 1988;61:2095-2099

8. Daniele B, Bencivenga A, Megna SA et al. A-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S108-S112
9. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744
10. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplants patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99-104
11. Dodd JD III, Miller WJ, Baron RL et al. detection of malignant tumors in end stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol* 2002;159:727-733
12. Ebara M, Ohto M, Shinigawa T et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm complicating cirrhosis: a study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289-298
13. Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F et al. Hemangioma-like lesions in patients with chronic liver disease: diagnostic evaluation. *Radiology* 2001;220(2):337-342
14. Sakaguchi S, Tohara K, Oka Y et al. US diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation with color doppler ultrasound and magnetic resonance imaging. *Radiology* 1992;182:148-153

15. Shimamoto K, Sakuma S, Itoh S et al. Hepatocellular carcinoma: evaluation with color doppler ultrasound and magnetic resonance imaging. *Radiology* 1992; 182:148-153
16. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R et al. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1535-1538
17. Itai Y, Othomo S, Furui S et al. Non invasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *Am J Roentgenol* 1985;145:1195-99
18. Burret M, Llovet JM, Ayuso C et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042
19. Pompili M, Rapaccini GL, Covino M et al. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001;92:126-135
20. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755
21. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31:133-141

- 22.Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001;48:103-109
- 23.Leung TW, Tang AM, Zee B et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769
- 24.Grazi GI, Ercolani G, Pierangeli F et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-78
- 25.Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440
- 26.Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649
- 27.Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1999; 14:802-805
- 28.Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222
- 29.Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710

30. Sala M; Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation . *Liver Transplantation* 2004;10(10):1294-300
31. Ismail T, Agrisanti L, Gunson B et al. Primary hepatic malignancies: the role of liver transplantation. *Br J Surg* 1990;77:983-987
32. Olthoff K, Millis J, Rosove M et al. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? *Arch Surg* 1990; 125: 1261-1266
33. Pichlmayr R. Liver transplantation in primary hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1993;18:151-153
34. Bismuth H, Majno P, Adam R et al. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19:311-328
35. Llovet J, Bruix J, Fuster J et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-1577
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9
37. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403
38. Marsh JW, Dvorchick I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transplantation* 2003;9:693-696

39. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-539
40. Plessier A, Codes L, Consigny Y et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004;10(suppl2):S86-S90
41. Cillo U, Vital A, Bassanello et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-159
42. Hoshida Y, Villanueva A, Masahiro K et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *NEJM* 2008;359:1995-2004
43. Yao FY, Bass NM, Nikolai B et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to intention-to-treat principle and drop out from the waiting list. *Liver Transplant* 2002;8:873-883
44. Wiesner R, Freeman R, Mulligan D. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004;127:S261-S267
45. Sharma P, Balan V, Hernandez JL et al. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver transplant* 2004;10:36-41
46. Freeman RB, Wiesnaer RH, Edwards E et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplant* 2004;10:7-15

47. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation? *Am J Transplantation* 2005; 5(4 Pt 1):788-794
48. Llovet JM, Max X, Aponte JJ et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128
49. Fong Y, Sung RL, Jarnagin W et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999;220:709-800
50. Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jan;12(1):192-8. Epub 2007 Nov 13
51. Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108
52. Livraghi T. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48:20-24
53. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929
54. Vilana R, Bruiz J, Bru C et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357

- 55.Sala M, Llovet JM, Villana R et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360
- 56.Lencioni R, Vignali C, Caramella D et al. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular Intervent radiol* 1994;17(2):70-75
- 57.Castells A, Bruix J, Bru C. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18:1121-1126
- 58.Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S. results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229
- 59.Ebara M, Kita K, Sugiura N et al. Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT. *Radiology* 1995;195:371-377
- 60.Castellano L, Calandra M, Del Vecchio Bianco C et al. Opredictive factors of survival and intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic after percutaneous ethanol injection:analysis of 71 patients. *J Hepatology* 1997;27:862-870
- 61.Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT et al. Radiofrequency ablation in 477 unresectable liver: Lesson learned. *Ann Surg Oncol* 2003;101(1):52-58

62. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL et al. Tissue ablation with radiofrequency: effect of tumor size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol* 1995;2:399-404
63. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF et al. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure. *Acad Radiol.* 1996 Mar;3(3):212-8.
64. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661
65. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214;761-768
66. Chen M, Li J, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328
67. Izumi N, Asahina Y, Noguchi O et al. Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation . *Cancer* 2001 , 6052001;91, 949-956
68. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002, 132, 605-611
69. Wood TF, Rose DM, Chung M et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000;7:593-6000

70. Curley SA, Izzo F, Delrio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-6
71. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R et al.. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of unresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000;217:119-126
72. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592-599
73. Mahnken AH, Tacke J, Bunker A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver malignancies: first experience with a 200W radiofrequency generator. *Rofo Forsch Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2002;174: 216-223
74. McGahan JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:3-16
75. Omata M, Tateishi R, Yoshida H et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159-S166
76. Curley SA, Marra T, Beaty K et al. early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004;239-450-458
77. Mulier S, Mulier P, Ni Y et al. Complication of radiofrequency coagulation of liver tumours. *British J Surgery* 2002;89:1206-1222

78. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451
79. Nakashima T, Kojiro M. Hepatocellular carcinoma. Tokyo: Springer Verlag, 1987
80. Chuang VP, Fallace S, Soo CS et al. Therapeutic Ivalon embolization of hepatic tumors. *AJR* 1982;138:289-294
81. Ito K, Kusunoki H, Okamoto E et al. Intra-arterial alcoholization of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(suppl):4247
82. Carr BI, Zajko A, Bron K, et al. Phase II study of Spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24(suppl6):S6
83. Bruix J, Castells A, Montana X et al. Phase II study of transarterial embolization in European patients with hepatocellular carcinoma: need for controlled trials. *Hepatology* 1994;20:643-650
84. Bruix J, Sala m, Llovet JM et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;;127(5 Suppl1):S179-S188
85. Brown DB, Cardella JF, Sacks D et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:25-232
86. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236

87. Cammà C, Shepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54
88. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206-211
89. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217
90. Llovet JM, Real MI, Montanya X et al for the Barcelona -Clinic-Liver Cancer Group. Arterial embolization, chemoembolization, versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739
91. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442
92. Castells A, Bruix J, Ayuso C et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of post-embolization fever. *J Hepatol* 1995;22:410-415
93. Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM et al. transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a Western comparative study in 60 patients. *Hepatology* 1991;13:427-433

94. Lin DY, Liaw YF, Lee TY et al. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma- a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453-456
95. Pelletier G, Ducreux M, Gay F et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:129-134
96. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171
97. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17
98. Bruix J, Sherman M, Lovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma; conclusion of the Barcelona 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430
99. Lopez PM, Villanueva A, Lovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma- a update analysis of randomized controlled trials. *Alimentary Pharmacol Ther* 2006;23:1535-47
100. Francavilla A, Polimero L, Dileo A et al. The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology*. 1989 Apr;9(4):614-20
101. Jiang SY, Shyu RY, Yeh MY et al. Tamoxifen inhibits hepatoma cell growth through an estrogen receptor independent mechanism. *J Hepatol* 1995;23:712-

102. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338-46
103. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1995;21:1535-42
104. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411-7
105. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: preliminary results of a randomized placebo-controlled trial (FFCD-ANGH 2001-01 CHOC9). *PROP Am Soc oncol* 2005;23:4036
106. Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha 2b/doxorubicin/fluorouracil combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-8
107. Gish RG, Porta C, Lazar L et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotrex or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069-75
108. Llovet JM, Sala M, Castells I et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-8

109. Patt YX, Hassan MM, Lozano RD et al. Phase II trial of systemic continuous Fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:421-7
110. Lin AY, Brophy N, Fisher GA et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma *Cancer* 2005;103:119-25
111. Schwartz JD, Sung M, Schwartz M et al. thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low dose interferon alpha2a upon progression. *Oncologist* 2005;10:718-27
112. Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase II study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:1059-67
113. Malka D, Dromain C, Farace F et al. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma : preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell monitoring. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):215s
114. Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S et al. Sunitinib : a novel tyrosine Kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumours(GIST). *Ther Clin Risk Manag* 2007 ;3 :341-8
115. Wilhelm SM, Carter C, Tang I et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and reseptor tyrosine kinase involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-109

116. Chang YS, Adnane J, Trail PA et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:561-74
117. Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:91-8
118. Villanueva A, Newell P, Chiang DY et al. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55-76
119. Liu L, Cao Y, Chen C et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006;66:11851-8
120. Richly H, Henning BF, Kupsch P et al. Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2006;17:866-73
121. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300
122. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *NEJM* 2008;359:378-390
123. Masters A, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia in tumor therapy. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79:244-251
124. Amin Z, Harries SA, Lees WR et al. Interstitial tumour photocoagulation. *Endosc Surg Allied Technol* 1993;1:224-229

125. Heisterkamp J, Van Hillegersberg R, Ijzermans JNM. Interstitial laser coagulation for hepatic tumours. *Br J Surg* 1999;86:293-304
126. Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G et al. Ultrasound guided percutaneous laser ablation of liver tissue in a rabbit model. *Eur Rad* 1993;3:26-32
127. Beuthan J, Muller G, Schaldach B et al. Fiber design for interstitial laser treatment. *SPIE* 1991;1420:234-241
128. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L et al. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:233-246
129. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation- Feasibility study. *Radiology* 2000;217:673-677
130. Dachman AH, McGehee IA, Beam TE et al. US-guided percutaneous laser avlation of liver tissue in a chronic pig model. *Radiology* 1990; 176:129-133
131. Matthewson K, Coleridge-Smith P, Sullivan JP et al. Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987;93:550-557
132. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: tecnique and prospective results. *Radiology* 1995;196:257-265
133. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG et al. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999;9:675-684
134. Steger AC, Lees WR, Walmsley K et al. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumors. *BMJ* 1989;299:362-365

135. Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg* 1983;7:700-709
136. Pacella CM, Valle D, Bizzarri G, et al. Percutaneous laser ablation in patients with isolated unresectable liver metastases from colorectal cancer.: Results of phase II study. *Acta Oncologica* 2006;45:77-83.
137. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Stanofsky EL, et al. Simultaneous multiple fibre application to increase the volume of interstitial laser coagulation using an optical beamsplitter. *Laser in Medical science* 1999;14:216-220
138. Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P et al. Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization 2001;219:669-678
139. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology* 2001;221:712-720
140. Dodd GD III, Frank MS, Aribandi M et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR* 2001;177:777-782
141. Pacella CM, Bizzarri G, Francica G, et al: Analysis of factors predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with percutaneous laser ablation. *J Hepatol* 44:902-909, 2006
142. Francica G, Iodice G, Delle Cave M, et al: Factors predicting complete necrosis rate after ultrasound-guided percutaneous laser thermoablation of

- small hepatocellular carcinoma tumors in cirrhotic patients: a multivariate analysis. *Acta Radiol* 2007; 48:514-519
143. Poon RT, Ng KK, Lam CM et al. Learning curve for radiofrequency ablation for liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg* 2004;239:441-9
144. Arienti V, Pretolani S, Pacella CM et al. Complications of percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study in 520 Italian patients. *Radiology* 2008; 246(3): 947-955
145. Pacella CM, Francica G, Di Lascio FML et al. Long-term outcome of 432 cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clinical Oncology*, doi/10.1200/ICO.208.190082
146. Toyoda H, Kumuda T, Nakano S et al. Significance of tumor vascularity as a predictor of long-term prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection therapy. *J Hepatol* 1997;26:1055-1062
147. Hori T, Nagata K, Hasuike S et al. Risk factors for local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2003;38:977-981
148. Kim YJ, Raman SS, Yu NC et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: can subcapsular tumors be safely ablated?. *AJR Am j Roentgenol* 2008;190:1029-1034

149. Teratani T, Yoshida H, Shiina S et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43:1101
150. Chopra S, Dodd GD, Chanin MP et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety. *Am J Roentgenol* 2003;180:697-701
151. De Baere T, Dromain C, Lepure M et al. Artificial induced pneumothorax radiofrequency ablation of tumors in the hepatic dome: initial experience. *Radiology* 2005;236:666-670
152. Rhim H, Lim HK, Kim YS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome: initial experience. *Am J Roentgenol* 2008;190:91-98
153. Lieberman S, Golden E, Lotem M et al. Irrigation of the bile ducts with chilled saline during percutaneous radiofrequency ablation of a hepatic ocular melanoma metastasis. *Am J Roentgenol* 2004;183:596-598
154. Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M et al. Percutaneous radiofrequency ablation of the liver neoplasms adjacent to the gastrointestinal tract after balloon catheter interposition. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1183_1186
155. Choi D, Lim HK, Kim SH et al. Therapeutic efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol* 2004;183: 1417-1424

156. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of local liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226:441-451
157. Kang TW, Rhim H, Kim EY et al. Percutaneous radiofrequency ablation for the hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: assessment of safety and therapeutic efficacy. *Korean J Radiol* 2009;10(1):34-42
158. Sartori S, Tombesi P, Macario f et al. Subcapsular liver tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: a prospective comparison with nonsubcapsular liver tumors for safety and effectiveness. *Radiology* 2008;248(2): 670-679
159. de La coste A, Romagnolo B, Billuart P et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847-8851
160. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinoma define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001;120:1763-1773
161. Lee JS, Chut IS, Heo J et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004;40:667-76
162. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022

163. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF et al. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S199-S202.
164. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003;228:335-345
165. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000;11:181-188
166. Christophi C, Muralidharan V. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol hepatol* 2001;16:548-552
167. O Seror, G N'Kontchou, M Muhammad et al. The impact of large vessel proximity on effectiveness of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a controlled study. *J radiol* 2007;88:1157-63
168. Lu D, Steven SR, Limanound P et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1267-1274
169. Koda M, Ueki M, Maeda Y et al. Percutaneous sonographically guided radiofrequency ablation with artificial pleural effusion for hepatocellular carcinoma located under the diaphragm. *AJR* 2004;183:583-588
170. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. Early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Long-term results of

percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967

171.Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J transplant* 2007;7:1875-1881

172.Lencioni R, Cioni D, Doanti F et al. Combination of interventional therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48:8-14

TABELLE E FIGURE

Tab 1

Caratteristiche basali dei pazienti con HCC in sedi a rischio e controlli

	Pazienti con HCC a rischio	Pazienti nel gruppo di controllo
Età *	69 (47-82)	68 (42-84)
Maschio/femina	52/54	38/20
Classe di Child-Turcotte-Pugh (A/B) (%)	80/20	81/19
Cirrosi:		
Virale	97	47
Alcoolica	6	9
Alter eziologie: CBP, criptogenetica, emocromatosi	3	2
MELD score	10±2	9±3
Bilirubina sierica(mg/dl) ^	1.2±0.7	1.3±1.0
piastrine (cell per mm ³)^	92000±39000	92000±52000
Albumina Sierica (gr/dl)^	3.2±0.5	3.3±1.0
Alfafetoproteina >200 ng/ml □ No(%)°	11/106 (10%)	8/58 (14%)
Attività protrombinica(%)^	78±12	78±13

* età media , con range tra parentesi

^ valore medio

° numero di pazienti in % con alfafetoproteina >200mg/dl

Tab. 2
Caratteristiche basali dei tumori

	HCC □a rischio□	HCC nel gruppo di controllo
Numero	116	66
Diametro del tumore (cm)*	2.7(0.8-4.0)	2.5(0.8-4.8)
Diametro del tumore □ No.(%)		
< 2 cm	27(23)	27(41)
2.1-3.0cm	52(45)	23(35)
3.1-4.0 cm	37(32)	16(24)
Sede:		
Vicino alla capsula di Glisson	56	
Vicino all'ilo	11	
Vicino alla colecisti	21	
vicino alla v.cava o alle vv.epatiche	10	
Esofitica o vicino ad altri visceri cavi	18	
Grading istologico:		
Ben differenziato	25	12
Moderatamente differenziato	55	27
Scarsamente differenziato o indifferenziato	36	29

*diametro medio, con range tra parentesi

^ Edmonson classificazione (1°,2°,3°,4° da ben differenziato a indifferenziato)

Tab 3. Efficacia del trattamento in accordo alla sede e al diametro

	Ablazione completa		<i>P</i>
	Pazienti	%	
Sede del tumore			
Gruppo ad alto rischio	98/106	92.4%	.497
Gruppo di controllo	56/58	96.5%	
<i>Totale</i>	<i>154</i>	<i>94%</i>	
Diametro del tumore			
≤ 2cm		97.7%	.145
2.1cm-3.0cm		95.6%	
3.1cm-4.0cm		88.2%	

Tab.4 Analisi di sopravvivenza. Cause di decesso, pazienti drop-out e pazienti trapiantati di fegato

	Pazienti con HCC a rischio	Pazienti di controllo
Numero	106	58
Pazienti trapiantati	6 (3.6%)	
Pazienti drop-out	8 (5.4%)	
Deceduti	69 (65%)	38 (65%)
<i>Motivo del decesso</i>		
Epatocarcinoma	33 (31%)	26 (45%)
Altra neoplasia	3 (2%)	3 (5%)
Evento cardiovascolare	6 (5%)	
Peggioramento cirrosi	22 (20%)	8 (14%)
Scompenso epatico acuto*	1	
Altro ^	4	1

- paziente deceduto dopo 4 giorni dalla procedura PLA per scompenso acuto della malattia di fegato
- ^ malattia linfoproliferativa, perforazione intestinale

Tab 5 Risultati della analisi di Cox.

Analisi multivariata.

Primo passaggio

Variabili	Livello di probabilità (P)	Errore standard	Hazard Ratio
Sede "a rischio"	.399	.219	1.20
Diametro	.408	.129	1.11
Grading 2	.852	.284	.948
Grading 3-4	.810	.296	1.07
Albumina	.574	.247	.870
Bilirubina	.263	.183	1.22
Età	.012	.015	1.04
Alfafetoproteina	.033	.0003	1.00
Tempo di protrombina	.033	.011	.097
GOT	.070	.004	1.00
GPT	.158	.004	1.99
Ipertensione portale	.379	.229	1.22
Piastrine	.443	.002	1.00
Fostatasi alcalina	.421	.001	1.00
Eziologia virale	.286	.429	.63
Creatinina	.228	.435	1.68

Secondo passaggio

Variabili	Livello di probabilità (P)	Errore standard	Hazard Ratio
Sede "a rischio"	.776	.206	1.060
Età	.015	.014	1.037
Alfafetoproteina	.0001	.009	.0963
Tempo di protrombina	.020	.0003	1.001

Le variabili che all'analisi univariata hanno mostrato un impatto significativo ($P < 0.05$) sulla sopravvivenza sono state incluse nell'analisi multivariata secondo il modello di Cox. Ad un primo passaggio dell'analisi multivariata, sono risultate predittive di sopravvivenza l'età ($P = 0.012$), il valore di alfafetoproteina ($P = 0.033$) ed il valore del tempo di protrombina ($P = 0.033$), mentre le altre variabili indipendenti non sono risultate significative. In un secondo passaggio, l'analisi multivariata è stata ripetuta inserendo solo le variabili risultate predittive, ma anche la variabile "sede a rischio", che tuttavia, non è risultata significativa. E' presente un aumento di rischio del 6% che tuttavia non raggiunge la significatività statistica ($P = 0.776$)

Tab 6 Risultati della analisi di Cox.
Analisi multivariata.

Variabili	Livello di probabilità (P)	Errore standard	Hazard Ratio
Sede "a rischio"	.450	.360	1.32
Diametro	.011	.218	1.733
Grading 2	.078	.641	3.098
Grading 3-4	.046	.631	3.526

Le variabili che hanno mostrato un impatto significativo sul tempo di recidiva locale all'analisi univariata ($P < 0.05$) sono state inserite nell'analisi multivariata. Solo il diametro della lesione è risultato predittivo di recidiva locale. La sede a rischio non è risultata correlata in maniera significativa

Tab. 7

Complicanze dopo la procedura di PLA in pazienti con HCC in sedi a rischio e pazienti di controllo

Tipo di reazioni	Pazienti con HCC <input type="checkbox"/> a rischio <input type="checkbox"/>		Pazienti di controllo	
	No. di casi	SIR* classe	No. di casi	SIR* classe
Immediata (entro 24h)				
Ematoma subcapsulare	6	B	0	
Dolore addominale	1	B	0	
Febbre lieve-moderata	15	B	9	B
Versamento pleurico	40	B	11	B
Necrosi parziale del rene contiguo	1	B	0	
Ascite	2	B	1	A
Bruciatura parete gastrica	1	B	0	
ittero	1	B	0	
Complicanze tardive (dopo 24h)				
Scompenso epatico acuto	1	F	0	

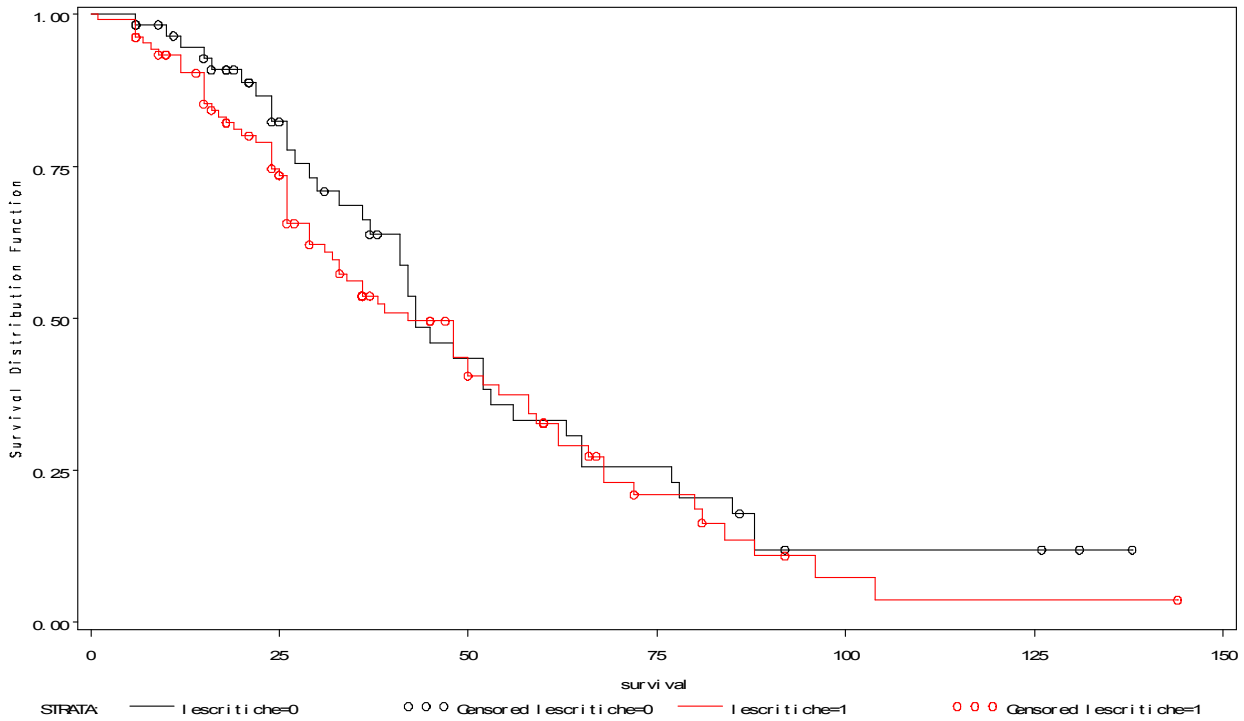
*SIR, Society of Interventional Radiology

A,B= complicanze minori

C,D,E ed F= complicanze maggiori

Fig.1 Sopravvivenza complessiva

Sopravvivenza complessiva stratificata per "sede a rischio". Curva di Kaplan Maier. Log-rank test di confronto tra le curve. Numero di eventi: 106 (pazienti con lesioni " a rischio"), 58 (pazienti di controllo)



summary of the Number of Censored and Uncensored Values

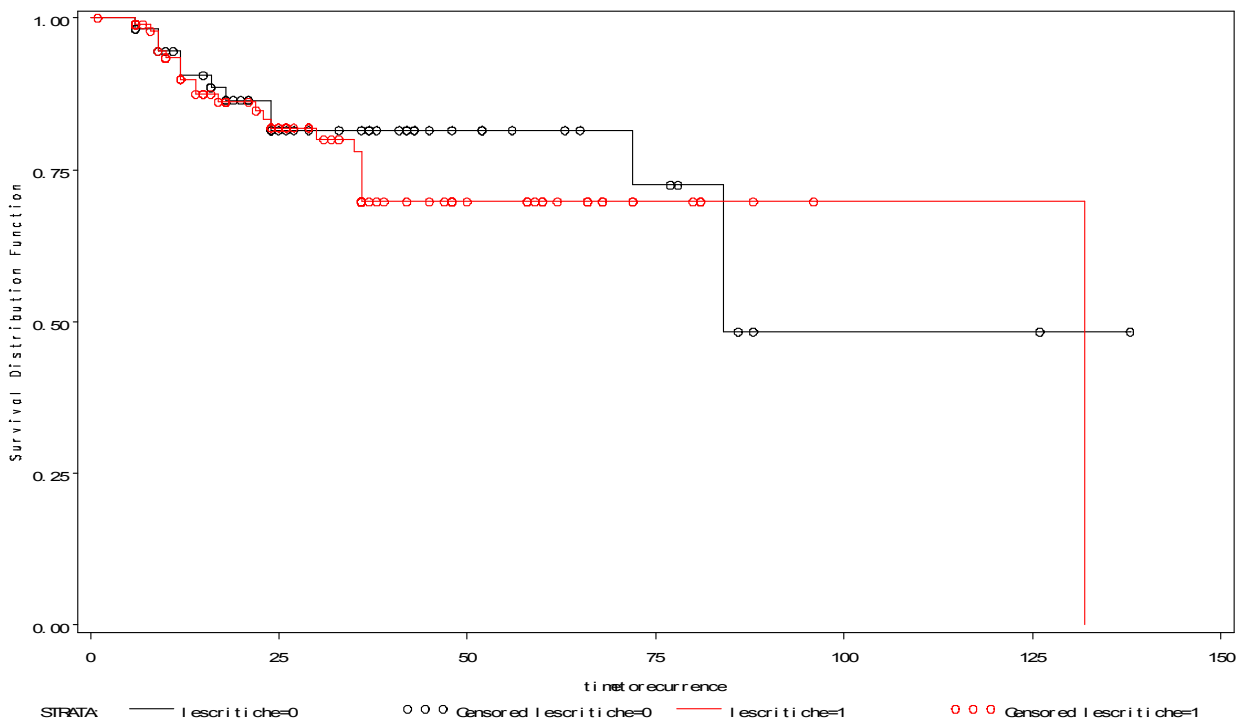
Stratum	Iescritiche	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	0	58	37	21	36.21
2	1	106	69	37	34.91
Total		164	106	58	35.37

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.7906	1	0.3739
Wilcoxon	1.3178	1	0.2510
-2Log(LR)	0.5559	1	0.4559

Fig. 2. Tempo di recidiva locale stratificato per sede "a rischio".

Modello di Kaplan Maier. Log rank test di confronto delle curve. Numero di eventi: 154 (necrosi completa), pazienti con hcc "a rischio"(98), pazienti di controllo (56), recidiva locoregionale (34), recidiva locoregionale nei pazienti con hcc "a rischio"(22).



Summary of the Number of Censored and Uncensored values

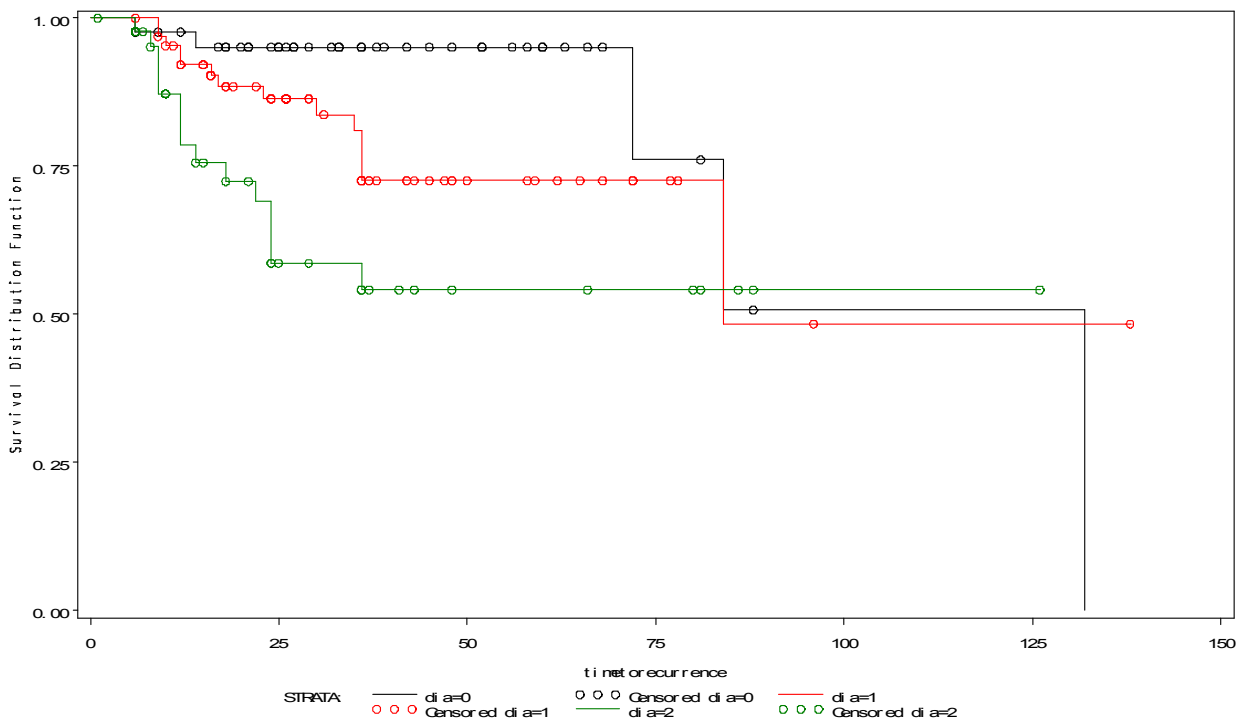
Stratum	Iescritiche	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	0	56	12	44	78.57
2	1	98	22	76	77.55
Total		154	34	120	77.92

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.3949	1	0.5297
Wilcoxon	0.2669	1	0.6054
-2Log(LR)	0.3332	1	0.5638

Fig. 3. Tempo di recidiva locale stratificato per diametro della lesione.

Modello di Kaplan Maier. Log rank test di confronto delle curve. Numero di eventi: 154 (necrosi completa), pazienti con hcc <2 cm (43), pazienti con hcc tra 2.1cm e 3.0cm (66), pazienti con hcc tra 3.1 cm e 4.0cm (45)



summary of the Number of Censored and Uncensored Values

Stratum	dia	Total	Failed	Censored	Percent Censored
<=2	1	43	5	38	88.37
>2 <=3	2	66	14	52	78.79
>3	3	45	15	30	66.67
Total		154	34	120	77.92

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	10.0604	2	0.0065
Wilcoxon	14.6837	2	0.0006
-2Log(LR)	9.0968	2	0.0106

Tab.A. Classificazione di Barcellona

Stage	PS T	Tumor stage	Okuda stage	Liver functional status
Stage A (Early HCC)				
A1	0	Single	I	Normal portal hypert and bil
A2	0	Single	I	Portal hypert. and normal bil.
A3	0	Single	I	Portal hypert. and normal bil.
A4	0	3 Hcc < 3 cm	I-II	Portal hypert. and increased bil. Child Pugh A-B
Stage B (Intermediate HCC)	0	Large Multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Stage C (Advance HCC)	1-2a	Vascular invasion or Extraepatic spread a	I-II	Child-Pugh A-B
Stage D (End-Stage HCC)	3- 4b	Any	III b	Child-Pugh C b