



# Terapie ablative locali dell'HCC

V. Arienti, L. Baldini, S. Pretolani

Centro di Ricerca e Formazione in Ecografia Internistica ed Interventistica  
Divisione di Medicina Interna - Ospedale Maggiore  
Bologna

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie ablative locoregionali Le Origini...

Papiro Smith ~ 2640

A.C.

Terapia dei tumori mammari

...lo li tratterò con il trapano  
infuocato [...] Tu dovresti  
bruciare la sua mammella e  
quel tumore...



F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---



## Nuove possibilità terapeutiche in oncologia epatologica: *Il trattamento locoregionale percutaneo*

V. Arienti, L. Baldini, S. Pretolani

Centro di Ricerca e Formazione in Ecografia Internistica ed Interventistica  
Divisione di Medicina Interna - Ospedale Maggiore  
Bologna

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Trattamento dell'HCC

### Finalità

**OLT**  
potenzialmente curativo  
S5aa 70% Rec 25%

**CHIRURGIA RESETTIVA**  
**TERAPIE ABLATIVE LOCALI**  
(RF, LTA, PEI)  
potenzialmente curative ? (S5aa 50 -70 %)  
Recidive, nuove lesioni (R3aa 50% R5aa 70%)

**Curativa**

---

**Palliative**  
**Attuando**

**TACE ?**

**TERAPIE SISTEMICHE ??**  
(Chemio-ormono-immunoterapia)  
Neoadiuvante ?  
Recidive, nuove lesioni

**RADIOTERAPIA ??**  
<sup>131</sup>I – Lipiodol

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

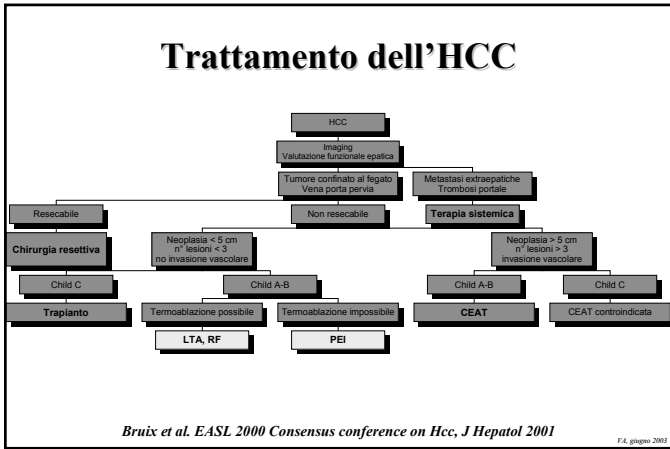
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Trattamento dell'HCC

### Finalità

**OLT**  
potenzialmente curativo  
Recidiva (I)

**CHIRURGIA RESETTIVA**  
**TERAPIE ABLATIVE LOCALI**  
(RF, LTA, PEI)  
potenzialmente curative ?  
Recidive, nuove lesioni (II)

**Curativa**

---

**Palliative**  
**Attuando**

**TACE ?**

**TERAPIE SISTEMICHE**  
(Chemio-ormono-immunoterapia)  
Neoadiuvante ???  
Recidive, nuove lesioni (III)

**RADIOTERAPIA ?**  
<sup>131</sup>I – Lipiodol ?

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Trattamenti curativi dell'HCC (ideali candidati)

### > RESEZIONE

unifocale < 5 cm (periferico),  
Child-Pugh A-B,  
no trombosi, no metastasi,  
no controindicazioni

### > LT

paucifocale (n.3 ≤ 3 cm),  
no trombosi, no metastasi,  
no controindicazioni, < 60aa,  
*Criteri restrittivi (Milano)*

### > RF, LTA, PEI

controindicazioni o rifiuto a  
R o LT o non disponibilità LT,  
>60aa, Child-Pugh A-B,  
unifocale ≤ 5 cm (centrale),  
paucifocale (n.3 ≤ 3 cm),  
no sub o extracapsulare,  
no trombosi o metastasi,  
no controindicazioni

TACE: Child-Pugh A-B, > 60aa, controindicazioni o rifiuto a R, LT, Trattamenti percutanei (unifocale > 5 cm, paucifocale >3 cm, multifocale) diffuso < 30% parenchima epatico, no trombosi, no metastasi, no controindicazioni

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

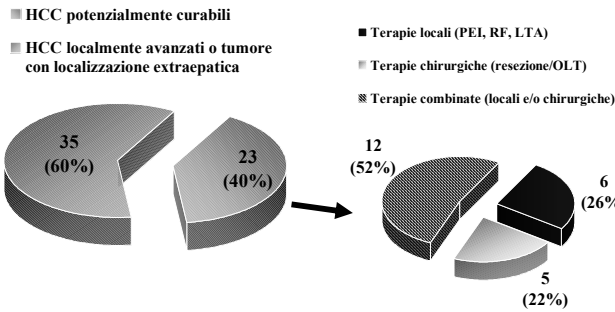
---

---

---

---

## Terapie potenzialmente curative dell'HCC Eligibilità



Analisi retrospettiva ultimi 58 casi reclutati, Medicina Interna Arienti, 2002

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

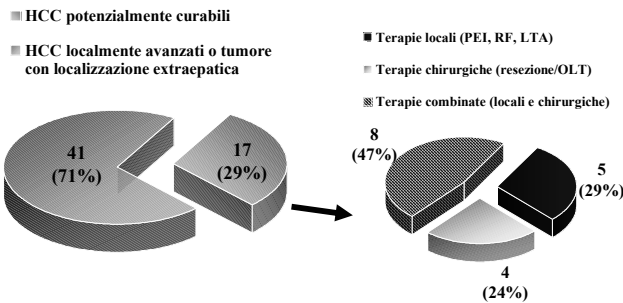
---

---

---

---

## Terapie potenzialmente curative dell'HCC Eligibilità



Analisi retrospettiva ultimi 58 casi reclutati, Medicina Interna Arienti, 2002

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Limiti della chirurgia resettiva epatica

- ✦ Riduzione riserva funzionale epatica
- ✦ Tumori multifocali
- ✦ Localizzazione centroepatica delle lesioni
- ✦ Contiguità con vasi e dotti biliari principali

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie ablative locali *Quali ?*

- ✦ Alcolizzazione
- ✦ Radiofrequenza
- ✦ Laserterapia
- ✦ Acido acetico
- ✦ "Hot saline"
- ✦ Microonde
- ✦ Crioterapia
- ✦ "Focused Ultrasound"

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Alcolizzazione

(*PEI: Percutaneous Ethanol Injection*)

Induce necrosi coagulativa per effetto diretto sulle cellule neoplastiche e necrosi ischemica per trombosi dei piccoli vasi del tumore

### Vantaggi

- pronta disponibilità
- basso costo
- effetto tossico immediato
- ripetibile in caso di recidive
- scarse complicanze

### Svantaggi

diffusione extralesionale



**scarsi risultati  
per lesioni > 3 cm**

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Radiofrequenza

(RF: Radiofrequency Tumor Ablation)



La lesione neoplastica viene distrutta mediante agitazione ionica dei tessuti circostanti prodotta dal passaggio di una corrente alternata nel range della radiofrequenza (~460 kHz) attraverso un ago elettrodo.

F.A. giugno 2003

---

---

---

---

---

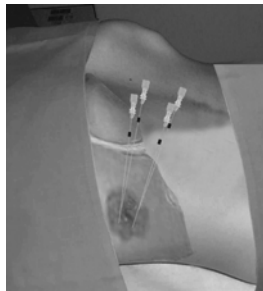
---

---

---

## Laserterapia

(LTA: Laser Thermal Ablation)



F.A. giugno 2003

---

---

---

---

---

---

---

---

## Laserterapia intraoperatoria



F.A. giugno 2003

---

---

---

---

---

---

---

---

## Laserterapia

(LTA: Laser Thermal Ablation)

Induce necrosi termica coagulativa mediante luce laser ad infrarosso veicolata da sottili fibre ottiche nella lesione da trattare.



Come per la radiofrequenza e l' alcolizzazione, l' effetto della terapia può essere valutato solo al termine del trattamento mediante TC o ecografia con mezzo di contrasto.

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

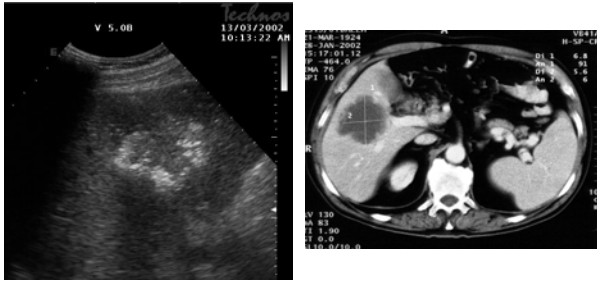
---

---

---

---

## LASER



F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie ablative locali

### Caratteristiche

- ⚡ Alta curabilità locale (HCC < 3 cm)
- ⚡ Minima perdita di parenchima sano
- ⚡ Minima compromissione della funzionalità epatica
- ⚡ Ben tollerabili
- ⚡ Scarse complicanze (mortalità PEI = 0-0,09 %)
- ⚡ Ripetibilità su recidive (70% paz a 5 aa)
- ⚡ Via percutanea o intraoperatoria
- ⚡ Basso costo (PEI / Resezione = 1000 / 25000 USD)

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie ablative locali ?!

### Indicazioni

“...Il trattamento va riservato ai Pazienti con malattia localizzata al fegato, nodulo singolo non superiore ai 5 cm o noduli multipli non superiori a tre con diametro < 3 cm. La tecnica è di prima scelta in caso di recidiva o di alto rischio chirurgico...”

Linee Guida AIGO-SIED-SIGE-SIUMB 2000,  
Bruix et al. 2000 EASL Consensus conference on Hcc. J Hepatol 2001

F.A. giugno 2002

Table 2. SURVIVAL RESULTS AFTER PERCUTANEOUS ETHANOL THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Study/Year	No. of Patients	Tumor Size	Survival		
			1-year	3-year	5-year
Ebara et al. <sup>88</sup> 1990	95	<3 cm	93%	65%	28%
Livraghi et al. <sup>89</sup> 1992	162	<5 cm	90%	63%	—
Castello et al. <sup>90</sup> 1993	30	≤4 cm	83%	55%	—
Shima et al. <sup>91</sup> 1993	146	1–6.5 cm	79%	46%	38%
Isobe et al. <sup>92</sup> 1994	37	≤2 cm	95%	70%	—
Lancioni et al. <sup>93</sup> 1995	105	<5 cm	96%	68%	32%
Livraghi et al. <sup>94</sup> 1995	246	≤3 cm	97%	68%	40%
	224	3–5 cm	94%	57%	37%
Orlando et al. <sup>100</sup> 1997	35	<4 cm	86%	33%	—
Castellano et al. <sup>101</sup> 1997	71	≤5 cm	89%	54%	24%
Lin et al. <sup>102</sup> 1999	47	≤5 cm	85%	61%	—

R. Tung-Ping Poon. *Annals of Surgery* 2002

F.A. giugno 2002

Table 3. FOLLOW-UP RESULTS AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA) THERAPY FOR HCC

Study	No. of Patients	Tumor Size (cm)	Needle Type	Route of RFA	Mean Follow-up (months)	Complete Necrosis	Recurrence Rate	Survival
Rossi et al. <sup>160</sup> 1996	39	≤3	Conventional	P	22.6	95%	41% (6%)†	1-year, 94% 3-year, 68% 5-year, 40%
Rossi et al. <sup>161</sup> 1998	23	≤3.5	Expandable	P	10	100%	28%	—
Allgaier et al. <sup>162</sup> 1999	12	—	Expandable	P	5	100%	0%	—
Franzica & Marone, <sup>163</sup> 1999	15	1–4.3	Cooled-tip	P	15*	90%	33%	—
Curley et al. <sup>166</sup> 1999	48	—	Expandable	P (26), (22)	15*	100%	(2.1%)†	—
Nicoli et al. <sup>169</sup> 2000	47	1–6	Expandable	P (33), (14)	11.8	100%	—	2-year, 83%
Curley et al. <sup>160</sup> 2000	110	Mean 3.4	Expandable	P (76), (31), (3)	19*	95%	49% (3.5%)†	—
Foggi et al. <sup>169</sup> 2001	15	1.5–6.2	Cooled-tip	P	9.2	88%	20% (1.3%)†	—
Busceti et al. <sup>177</sup> 2001	88	≤3.5	Conventional (39) or expandable (49)	P	34	93%	39% (20%)†	1-year, 89% 3-year, 62% 5-year, 33%

P, percutaneous; L, laparoscopic; I, intraoperative. \* Figures indicate median follow-up. † Figures in parenthesis indicate the local recurrence rate.

R. Tung-Ping Poon. *Annals of Surgery* 2002

F.A. giugno 2002

*Il processo clinico decisionale, secondo la medicina basata sull'evidenza, integra l'esperienza clinica individuale con quella esterna proveniente dagli studi di rilevante impatto scientifico.*

Attuali conoscenze sulla terapia dell'HCC

Lancet Oncology, 2002  
Cochrane Library, 2002  
Annals of Surgery, 2002



SCARSA DISPONIBILITÀ E REALIZZAZIONE DI STUDI RANDOMIZZATI:  
problemi etici, omogeneità campione, rapido sviluppo di nuove tecniche diagnostico-terapeutiche, ecc...

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Table 1. CONTROLLED STUDIES OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Study/Year	Therapy	No. of Patients	Survival		
			1-year	2-year	P Value
Retrospective, nonrandomized, with controls					
Vetter et al. <sup>39</sup> 1991	Doxorubicin + Lipiodol + gelatin	30	59%	0%	<.001
	Conservative treatment	30	30%	0%	
Broncwicki et al. <sup>40</sup> 1994	Doxorubicin, cisplatin or epirubicin + Lipiodol + gelatin	127	64%	39%	<.001
	Conservative treatment	127	18%	6%	
Stefanini et al. <sup>41</sup> 1995	Doxorubicin + Lipiodol + gelatin	69	73%	44%	<.001
	Conservative treatment	64	16%	8%	
Prospective, randomized controls					
Pelleter et al. <sup>42</sup> 1990	Doxorubicin + gelatin	21	24%	—	NS
	Conservative treatment	21	31%	—	
French group, <sup>43</sup> 1995	Cisplatin + Lipiodol + gelatin	50	62%	39%	NS
	Conservative treatment	46	43.5%	26%	
Pelleter et al. <sup>44</sup> 1998	Cisplatin + Lipiodol + lecithin + gelatin + tamoxifen	37	51%	24%	NS
	Tamoxifen	36	55%	26%	

R. Tung-Ping Poon. Annals of Surgery 2002

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fattori prognostici positivi per le terapie dell'Hcc (20 anni di dati scientifici)**

- ✚ Forma nodulare
- ✚ Lesione singola
- ✚ Dimensione (inferiore a 5 cm)
- ✚ Localizzazione (facilmente raggiungibile)
- ✚ Basso grading istologico
- ✚ Assenza di infiltrazione vascolare
- ✚ Assenza di malattia extraepatica
- ✚ Buona riserva funzionale epatica (Child A, B)
- ✚ Assenza di ipertensione portale !!!



F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

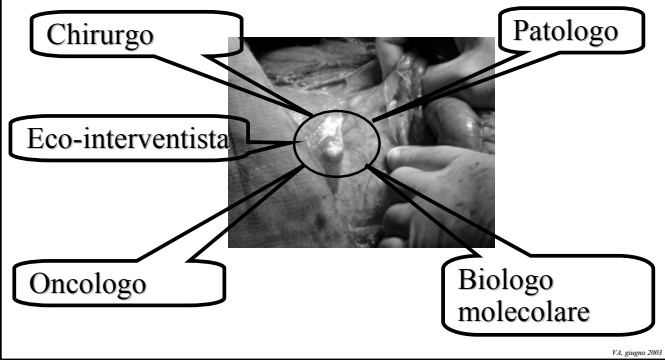
---

---

---



## Trattamento multidisciplinare HCC



---

---

---

---

---

---

---

---

## Ieri...



---

---

---

---

---

---

---

---

## Oggi...



---

---

---

---

---

---

---

---

## Domani...

### Trattamento multidisciplinare dell'HCC



Chirurgia resettiva



Chemioterapia



Terapie locali

Incremento delle lesioni curabili  
(in termini di: numero, sede, dimensioni delle lesioni)

Aumento dell'appropriatezza e dell'efficacia delle terapie

Aumento sopravvivenza

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

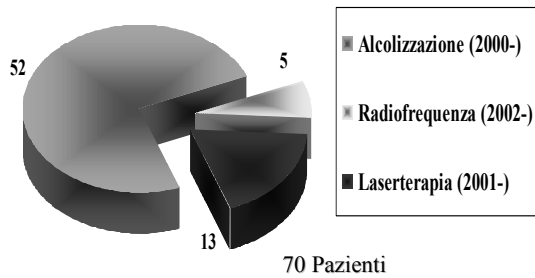
---

---

---

## Terapia ablativa locale dell'HCC

Centro di Ecografia Internistica ed Interventistica  
Medicina Interna Arienti – Ospedale Maggiore Bologna (aa. 2000-2002)



F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

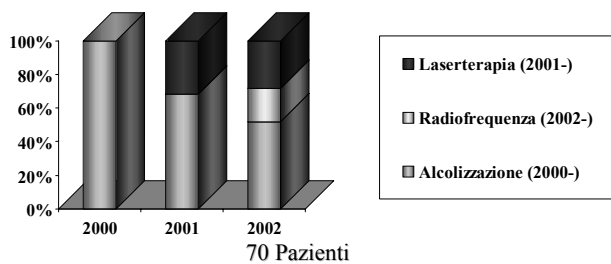
---

---

---

## Terapia locale dell'HCC

Variazioni nel tempo dell'impiego delle tecniche ablative  
Centro di Ecografia Internistica ed Interventistica  
Medicina Interna Arienti – Ospedale Maggiore Bologna (aa. 2000-2002)



F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Percutaneous Laser Thermal Ablation (LTA) for liver tumours

26 PATIENTS (Feb 2001- Sept 2002)

<i>Disease (n. patients)</i>	<i>Age (yrs) Mean</i>	<i>N (nodules) Mean</i>	<i>Ø cm. Mean</i>	<i>Major Complications n (%)</i>	<i>1 yr survival n. patients (%)</i>
Hcc (13)	71	1.7	1.9	0/13 (0)	11/13 (85 %)
Metastases (13)	69	2.4	2.7	0/13 (0)	6/13 (46 %)

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusioni

La terapia del paziente affetto da HCC non può prescindere, oggi, da un approccio multidisciplinare, sinergico ed integrato, che consente sia di incrementare il numero dei pazienti trattabili sia di trattare le varie lesioni con la terapia più appropriata ed efficace.

F.A. giugno 2002

---

---

---

---

---

---

---

---