



L'ablazione con radiofrequenza del carcinoma epatocellulare in pazienti cirrotici e non

Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis

A. Salmi ^{a,*}, R. Turrini ^a, G. Lanzani ^a, A. Savio ^b, L. Anglani ^c

^a *Unità di Gastroenterologia*

^b *Dipartimento di Patologia, Ospedale Sant'Orsola Fatebenefratelli, Brescia, Italia*

^c *Dipartimento di Statistica, San Giovanni di Dio – Fatebenefratelli, Brescia, Italia*

Traduzione italiana a cura di: Dr.ssa Giovanna Soglia

* Indirizzo per corrispondenza. Andrea Salmi, Ospedale S. Orsola dei Fatebenefratelli, Via Vittorio Emanuele II, 27 25121 Brescia, Italia; asalmi@fatebenefratelli.it

Sommario *Introduzione:* L'epatocarcinoma è una delle più frequenti cause di morte per cirrosi ed è associato ad epatopatia cronica non cirrotica nel 12% dei casi.

Scopo: Valutare l'efficacia terapeutica, la ricorrenza di malattia, la "sicurezza" della procedura e la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a radiofrequenze di epatocarcinoma singolo (di diametro inferiore o uguale a 3.5 cm) oppure multiplo (fino a 3 lesioni con diametro inferiore a 3 cm) in entrambi i gruppi.

Metodi: Sono stati trattati 200 pazienti consecutivi, 175 affetti da cirrosi epatica e 25 da epatopatia cronica non cirrotica, reclutati da un programma locale di screening ecografico.

Risultati: È stata ottenuta una risposta completa in 150 dei 175 pazienti (85,7%) (174/206 noduli, 84,4%) nel gruppo dei cirrotici, in 24 dei 25 pazienti (96%) (27/29 noduli, 93%) nel gruppo dei non cirrotici.

Il tasso di recidiva locale ad 1,3,5 anni dalla procedura non era differente tra i cirrotici (11,23, and 24% rispettivamente) e i non cirrotici (4,14, e 14%), mentre il tasso di malattia multicentrica era più elevato nei cirrotici.

Il tasso di sopravvivenza a 1,3,5 anni non era differente tra il gruppo dei cirrotici (93,77 e 61% rispettivamente) e dei non cirrotici (92,72 e 64% rispettivamente). Nessun paziente è deceduto a causa del trattamento e solo il 2,2% dei pazienti nel gruppo dei cirrotici ha presentato complicanze maggiori.

Conclusioni: La termoablazione con radiofrequenze è una tecnica efficace ed affidabile in pazienti con o senza cirrosi; nei pazienti senza cirrosi l'insorgenza di malattia multicentrica è significativamente inferiore.

Parole Chiave: Carcinoma epatocellulare; Ablazione con radiofrequenza; Terapia; sopravvivenza; Ecografia; Efficacia; Malattie epatiche croniche; Cirrosi.

La radiofrequenza nell'epatocarcinoma

Abstract *Introduction:* Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of death in patients with cirrhosis. Around 12% of all cases are associated with chronic liver disease without cirrhosis. The aim of our study was to compare primary tumor ablation rates, local tumor progression, safety, and long-term outcomes of radiofrequency ablation for single (less than 3.5 cm in diameter) or multiple HCC nodules (up to 3 nodules, each less than 3 cm) in both types of patients.

Methods: We treated 200 consecutive HCC patients recruited from a local sonographic screening program: 175 with cirrhosis and 25 with noncirrhotic chronic liver disease.

Results: Complete ablation was achieved in 150 (85.7%) of the 175 patients (174 (84.4%) of the 206 nodules treated) in the cirrhotic group and in 24 (96%) of the 25 patients (27 (93%) of the 29 nodules treated) in the non-cirrhotic group. The 2 groups were not significantly different in terms of local tumor progression rates 1, 3, and 5 years after treatment (11%, 23%, and 24% among cirrhotics vs. 4%, 14%, and 14% among non-cirrhotic patients). Multifocal disease was more frequent among the cirrhotics. One-, three- and five-year survival rates were also similar in the cirrhotic (93%, 77%, and 61%) and non-cirrhotic groups (92%, 72%, and 64%). There were no treatment-related deaths. Severe complications occurred only in the cirrhotic group (2.2%).

Conclusions: Radiofrequency ablation is safe and effective treatment for HCC in patients with or without cirrhosis. The latter group has a significantly lower rate of multifocal disease.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Therapy; Survival; Ultrasound; Efficacy; Chronic liver disease; Cirrhosis

Introduzione

I programmi di sorveglianza diretti all'identificazione precoce di piccoli noduli di carcinoma epatocellulare (HCC) in pazienti con malattie epatiche croniche stanno aumentando l'eleggibilità per i trattamenti locali o chirurgici [1-3].

Le opzioni di trattamento radicale, possibili fino al 30% dei casi, comprendono la resezione chirurgica, il trapianto ortotopico di fegato (OLT) ed i metodi di ablazione percutanea eco-guidati basati sull'iniezione di etanolo o sulla radiofrequenza [1,4]. La disponibilità di metodiche differenti consente al clinico di conformare il trattamento ai bisogni del singolo paziente, alle sue caratteristiche cliniche, alla presenza di malattie di base e allo stadio e alla posizione dei tumori.

In una piccola percentuale di pazienti cirrotici con HCC, la resezione chirurgica è possibile ed il trapianto del fegato è considerato ancor più efficace [5]. I pazienti che non sono candidati alla chirurgia possono essere eleggibili per i trattamenti ablativi percutanei. L'ablazione con radiofrequenza (RFA) attualmente è considerata la miglior tecnica per distruggere completamente i noduli neoplastici [5-11] ed è una soluzione cost-effective per i pazienti che altrimenti rimarrebbero in lista in attesa di un trapianto OLT per più di 6 mesi [12].

Le attuali linee guida per lo screening dell'HCC e le indicazioni per la terapia sono basate esclusivamente su studi effettuati su pazienti cirrotici [1,4]. Tuttavia, nella pratica clinica, l'HCC può anche essere riscontrato in pazienti con epatite virale cronica senza cirrosi. I pazienti con epatite cronica B o C sono generalmente seguiti con un esame ecografico annuale [3] perché la transizione dalla fibrosi alla cirrosi non può essere individuata clinicamente e l'HCC si sviluppa con la progressione graduale dalla fibrosi epatica [13].

Nei pazienti con HCC con epatopatia cronica non cirrotica, la resezione chirurgica è considerata il miglior trattamento. Inoltre è preferita all'OLT, che non è associato ad alcun vantaggio in termini di sopravvivenza [14].

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza della RFA per l'HCC nodulare in pazienti con e senza cirrosi non eleggibili per la chirurgia o l'OLT. Abbiamo valutato le percentuali di ablazione completa, la progressione locale, lo sviluppo di nuove lesioni, la sicurezza e la sopravvivenza in questi due gruppi di pazienti con HCC.

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

Materiali e metodi

Secondo il nostro protocollo di screening ecografico, i pazienti con cirrosi Child-Pugh A o B e quelli con epatopatia cronica non-cirroica sono stati sottoposti ad ecografia addominale ogni 6 e 12 mesi, rispettivamente. I pazienti con HCC recentemente diagnosticati, ineleggibili per la resezione chirurgica (a causa della posizione delle lesioni, della funzione epatica compromessa e/o di comorbidità) o per l'OLT, sono stati candidati alla RFA, se avevano un singolo nodulo più piccolo di 3,5 cm o non più di 3 noduli, ognuno del diametro inferiore a 3 cm. (Il nostro protocollo di trattamento prevede una chemioembolizzazione transarteriosa [TACE] per i pazienti con buona funzione epatica che hanno più di 3 noduli o almeno uno ad uno stadio intermedio (2) oltre 3,5 cm di diametro). Criteri di esclusione sono stati la cirrosi Child-Pugh C, eleggibilità per resezione chirurgica o OLT ed i trattamenti precedenti con PEI o con TACE. Nel nostro dipartimento, non c'è una unità di trapianti del fegato. Di conseguenza, tutti i pazienti considerati potenziali candidati per OLT sono stati valutati in ospedali regionali con i programmi del trapianto di fegato.

Tre pazienti inclusi nello studio avevano precedentemente subito una resezione epatica.

Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti, conformemente alle disposizioni del comitato etico locale. Nessuno dei pazienti ha rifiutato il trattamento proposto.

Pazienti e caratteristiche dell'HCC

Dal 1 luglio 1997 al 30 giugno 2006, abbiamo arruolato 200 pazienti consecutivi che rispecchiavano i criteri sopra specificati. Le loro caratteristiche e le caratteristiche principali dei loro tumori sono riassunte in tabella 1.

La diagnosi di HCC è stata istologicamente confermata in 108 casi (92 [52,5%] dei 175 pazienti cirrotici e 16 [64,0%] dei 25 senza cirrosi). Nei casi restanti, la diagnosi si è basata su reperti concordanti per HCC in due o più esami diagnostici (ecografia, tomografia computerizzata con mdc e, al persistere dei dubbi, risonanza magnetica) o risultati fortemente indicativi di HCC su un singolo esame di imaging associato a livelli di alfa fetoproteina superiori a 400 ng/mL [3].

Nei 25 casi di CLD senza cirrosi, è stata effettuata una biopsia extranodulare contestualmente alla biopsia nodulare (16 casi) o nei 2 anni precedenti la biopsia nodulare (9 casi). In 16 (64%) di questi 25 casi, la diagnosi di HCC è stata confermata istologicamente.

In 5 casi (2 trattati con RFA durante la laparotomia, 2 che precedentemente avevano subito la resezione chirurgica e 1 trattato con resezione per l'insorgenza di un nuovo HCC), è stato inoltre possibile l'esame intraoperatorio della morfologia del tumore.

La natura della patologia epatica di base è riportata nella tabella 1. Le cause classificate come "altre,, erano (per il gruppo non-cirrotico) epatite virale C associata ad abuso di alcool (1 caso) e steatosi metabolica (1 caso) e (per il gruppo dei cirrotici) emocromatosi (1 caso), steatoepatite (3 casi) ed epatite criptogenetica (3 casi).

Il gruppo dei cirrotici includeva 5 pazienti con risultati istologici borderline caratterizzati da quello che sembrava essere tessuto di rigenerazione associato ad intensa fibrosi (F 3-4 secondo la classificazione di Knodell) [15]. Per quanto riguarda gli altri 170 pazienti di questo gruppo, la diagnosi di cirrosi è stata confermata istologicamente in 78 casi e si è basata su criteri clinici standardizzati o criteri di imaging (ecografia, TC, endoscopia) [16] nei 92 casi rimanenti.

Le prove di funzionalità epatica, il tempo di protrombina e la conta piastrinica sono stati controllati prima di ogni trattamento. Nessuno dei pazienti è stato escluso per difetti coagulativi. A pazienti con conta piastrinica di 30,000-50000/mm³ (4 casi) sono state somministrate piastrine. In 140 casi sono stati eseguiti trattamenti percutanei sotto guida ecografica, con trasduttore da 3.5-Mhz e uno dei seguenti apparecchi: Ultra Mark 9 plus (ATL USA.) o HDI 5000 (Philips USA.). Sedici pazienti (10,2%) avevano noduli di HCC in zone difficilmente raggiungibili per via percutanea. In 11 di questi casi è stata effettuata una laparoscopia (tutti pazienti del gruppo dei cirrotici): in 6 casi è stata inoltre utilizzata una guida ecografica per tumori situati in sede profonda ed in 5 casi noduli situati sulla superficie del fegato o nelle zone adiacenti all'intestino o alla cistifellea sono stati punti sotto visione laparoscopia diretta.

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

È stata effettuata una laparotomia nei 5 casi rimanenti. Questi includevano 3 pazienti con cirrosi che erano candidati in origine alla resezione chirurgica.

L'attrezzatura usata comprendeva sistemi monopolari prodotti da RITA (Mountain View, CA medico, del sistema - U.S.A.): Il modello 500 che consisteva in un generatore da 50 watt e un 15-G 4-hook needle electrode ed il modello 1500 che consisteva in un generatore da 150 watt e in un 9-hook needle electrode.

Il sistema Invatec (Brescia Italia) è stato inoltre utilizzato con un elettrodo punta – estensibile (1 millimetro di diametro) o un elettrodo internamente raffreddato di 4 millimetri di diametro con una punta metallica esposta lunga 3 cm. Il sistema Radionic (Valley Lab, U.S.A.) è stato usato con un elettrodo di 18G lungo 20 cm con punta metallica esposta lunga 2-3-cm.

Durante tutti i trattamenti, l'impedenza e la quantità di energia spesa sono state controllate costantemente con un generatore e la guida di inserzione intraepatica è stata rimossa alla conclusione del trattamento. Quando appropriato e possibile, l'ago è stato reinserito una o più volte per indurre ulteriori lesioni termiche, assicurando così la ablazione completa del nodulo, comprese le regioni periferiche. Dettagli aggiuntivi riguardanti tale metodica di trattamento sono stati descritti altrove [17].

Tutti i pazienti sono stati tenuti sotto controllo per 24 ore dopo la procedura. In alcuni casi (6 su 200, su 3%), il trattamento è stato eseguito in anestesia generale indotta con infusioni di petidine (Molteni, Scandicci, Italia) e di midazolam (Roche, Milano, Italia) in day-hospital. Sono stati registrati complicazioni importanti e gli effetti secondari.

Tutte le procedure di RFA sono state eseguite dall'operatore con maggior esperienza in PEI (A.S.) o sotto la sua supervisione.

Il protocollo di sorveglianza includeva la valutazione di un tasso primario di ablazione e dell'iniziale risposta al trattamento, ed una TC spirale con mdc è stata eseguita entro 1 mese dal trattamento. Le risposte a lungo termine sono state valutate dosando i livelli di alfa fetoproteina ed effettuando una ecografia epatica ogni 3 mesi ed una TC spirale ogni 6 mesi. Il periodo di follow-up variava da 6 a 107 mesi, ma nell'analisi statistica il tempo massimo di osservazione è stato fissato a 60 mesi per tutti i pazienti per evitare problemi legati a differenze di ponderazione. Il follow-up medio è stato di 35,7 mesi nel gruppo con la cirrosi e di 35,9 mesi nel gruppo dei non-cirrotici.

I pazienti anziani con controindicazioni all'uso di mdc iodati sono stati sottoposti ad esami di risonanza magnetica (MRI) o ecocontrastografia con SonoVue (Bracco, Italia).

Lo scopo degli esami di follow-up è stato quello di individuare i segni della progressione locale del tumore e/o dello sviluppo di nuove lesioni fuori dei margini del nodulo precedentemente trattato. Un enhancement periferico-intranodulare alla TC e/o un aumento nella dimensione del nodulo sono stati considerati prova della progressione locale. In questi casi, la recidiva è stata ritrattata con RFA a meno che il paziente non rispondesse più ai criteri di inclusione sopra elencati. Malattia multifocale è stata definita come lo sviluppo di più di 3 noduli senza trombosi portale o malattia extraepatica. In questi casi, i pazienti sono stati trattati con TACE o hanno ricevuto esclusivamente trattamenti sintomatici, come indicato.

Il tasso primario di efficacia è stato calcolato come percentuale dei noduli trattati che non hanno mostrato tessuto vitale dopo 1 o 2 sessioni di trattamento. La necrosi del tumore è stata considerata completa (risposta completa) quando alla TC non si evidenziava nessuna zona di enhancement entro i margini del nodulo primitivo. Una persistenza del 30% o più di tumore dopo 2 sessioni di trattamento è stata considerata rispettivamente come ablazione incompleta o trattamento non riuscito. Nei casi di trattamento non riuscito, i tumori sono stati trattati con PEI o il TACE quando possibile. La zona di ablazione oltre i confini del tumore è stata definita come *margini di ablazione*.

Analisi statistica

I tassi di sopravvivenza sono stati valutati con il metodo di Kaplan-Meier. Le differenze fra le curve sono state analizzate con il test Log Rank (Mantel-Cox). Nessuno dei pazienti si è ritirato dallo studio, l'unico "evento di dropout" considerato era il decesso.

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

Per l'analisi di nuovi eventi che si sono presentati durante l'osservazione, come la progressione locale del tumore, la comparsa di nuove lesioni e la malattia multifocale, abbiamo effettuato un'analisi di sopravvivenza con il calcolo della probabilità attuariale di nuovi eventi. I fattori sono stati confrontati con il test di Wilcoxon-Gehan (in cui la soglia di significatività è solitamente fissata a 0,10 invece di 0,05).

Il tempo massimo di osservazione è stato fissato a 60 mesi (5 anni) per tutti i pazienti, inclusi quelli che hanno subito un'osservazione più lunga, per evitare problemi relativi a differenze di ponderazione.

Il t.test di Student è stato usato per studiare le differenze fra i due gruppi in termini di caratteristiche principali dei pazienti.

Tab. 1 Caratteristiche dei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) e epatopatia cirrotica e non cirrotica (CLD) trattati con ablazione con radiofrequenza (RFA).

Caratteristiche	Carcinomi\ Cirrhosis	Carcinomi\ Senza Cirrosi
PAZIENTI	N=175*	N=25
Donne – No. (%)	65 (37.2)	6 (24)
Età		
Media	70.26±7.12	70.28±7.07
Range	43-84	55-84
Cause		
HCV	150 (85.7)	21 (84)
HBV	9 (5.1)	1 (4)
ETILE	9 (5.1)	1 (4)
ALTRE	7 (4.0) †	2 (8) ‡
AFP (ng/mL)§		
0-20	116 (77.8)	16 (80)
21-100	19 (12.8)	3 (15)
>100	14 (9.4)	1 (5)
PaZIENTI CON		
1 nodulo	145 (82.8)	21 (84)
2 noduli	29 (16.6)	4 (16)
3 noduli	1 (0.6)	0 (0)
NODULI	N=206	N=29
Media per paziente	1.17	1.04
Diametro nod maggior		
Media	25.34±6.31 mm	25.4±6.48 mm
Range	10-35 mm	12-35 mm
1-20 mm (No. %)	53 (30.1)	8 (32.0)
> 20 mm	123 (69.9)	17 (68.0)
US pattern		
Nodulo maggiore		
IPER	31 (15)	3 (12)
IPO	106 (51.4)	23 (76)
ISO	4 (1.9)	0 (0)
MIX	65 (31.5)	3 (12)
Istologia		
Ben Differenziato	69 (39.4)	13 (52)
Poco Differenziato	9 (5.1)	3 (12)

Risultati

I gruppi di pazienti con e senza la cirrosi erano simili in termini di sesso, età, tipo di epatopatia cronica, dimensione del tumore principale, localizzazione dei tumori, pattern ecografici e alfa fetoproteina (Tabella 1).

Il tasso di efficacia della RFA, definito come percentuale dei noduli trattati in cui è stata ottenuta un'ablazione completa, era 84,4% (174/206) nel gruppo dei cirrotici e 93% (27/29) nel gruppo non-cirrotici, senza una differenza statisticamente significativa ($p=0.271$).

Nel gruppo dei cirrotici, 239 trattamenti sono stati eseguiti su 206 noduli in 175 pazienti (media, 1,16 trattamenti per nodulo). Un'ablazione completa è stata ottenuta nell' 84,4% dei noduli: 169 hanno richiesto una singola sessione di trattamento ed i 5 rimanenti ne hanno richieste 2. Un'ablazione incompleta è stata osservata dopo la seconda sessione di trattamento in 29 noduli (14%) e si è avuto il fallimento della procedura nei 3 rimanenti (1,4%).

In termini di pazienti piuttosto che i noduli, risposte cliniche complete sono state ottenute in 150 (85,7%) dei partecipanti con uno (145 pazienti) o due trattamenti (5 pazienti). Risposte parziali sono state osservate in 22 (12,5%) e fallimenti sono stati osservati nei 3 rimanenti (1,7%). In 25 (16,6%) dei 150 pazienti con ablazione completa, il margine di ablazione è stato individuato nella fase arteriosa dello studio CT.

Nel gruppo dei non-cirrotici, 30 trattamenti sono stati eseguiti su 29 noduli in 25 pazienti (media, 1,03 trattamenti per nodulo). L'ablazione completa è stata ottenuta in 27 noduli (93%): 26 hanno richiesto un singolo trattamento e il rimanente ha richiesto 2 sessioni di trattamento, che ha portato ad una necrosi del 100%. Nessuna ablazione incompleta o fallimento sono stati registrati dopo la seconda sessione di trattamento. In 3 casi, è stato individuato un margine di ablazione.

Al livello del paziente, risposte cliniche complete sono state osservate nel 96% dei pazienti dopo i 1 (23 casi) o 2 trattamenti (1 caso). Una risposta parziale è stata registrata nel venticinquesimo caso ed è stato precluso un ulteriore trattamento per lo sviluppo di una malattia multifocale.

Durante il periodo di osservazione, la progressione locale si è presentata nel 20% dei pazienti cirrotici (35 casi) e nel 12% di quelli senza cirrosi (3 casi). I tassi di progressione locale del tumore ad 1, 3 e 5 anni dopo il trattamento non erano statisticamente significativi nel gruppo dei cirrotici (11% e 23% e 24%, rispettivamente) rispetto al gruppo dei non-cirrotici (4%, 14% e 14%, rispettivamente) (Fig. 1). L'insorgenza di una o più nuovi noduli di HCC ad 1, 3 e 5 anni dopo il trattamento è stata osservata nel 14%, 38% e 52% dei pazienti con la cirrosi e nel 4%, 33% e 41% di quelli con CLD non-cirrotici (Fig. 2).

L'analisi attuariale di probabilità non ha rivelato differenze statisticamente significative fra i due gruppi di pazienti in termini di progressione locale (test di Wilcoxon-Gehan $p=0,30$) o l'inizio di nuove lesioni (fino a 3 noduli) fuori dei margini del nodulo primario ($p=0.55$ test di Wilcoxon-Gehan (Figg. 1,2)).

Nel gruppo non-cirrotici, i 3 casi di progressione locale sono state trattate con RFA (2 casi) o PEI (1 caso); 7 delle 8 nuove lesioni sono state trattate con RFA (6 casi) o resezione chirurgica (1 caso); e non c'era nessun trattamento possibile per il restante paziente, che ha manifestato una malattia multifocale con metastasi ossee. La probabilità a cinque anni di sviluppare una malattia multifocale era significativamente più bassa nel gruppo non-cirrotici (16% contro 41% nel gruppo cirrotici) ($p=0,052$ prove di Wilcoxon-Gehan) (Fig. 3).

I tassi di sopravvivenza attuariali dopo 1, 3 e 5 anni erano 93%, 77% e 61% nel gruppo cirrotici e 92%, 72% e 64% in pazienti con CLD senza cirrosi (Fig. 4).

L'analisi di Kaplan-Meier non ha evidenziato differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p=0.85$).

Durante il periodo di follow-up, 46 dei 175 pazienti nel gruppo cirrotici sono morti. Nessun delle morti è legata alle complicanze della RFA. Le cause della morte sono state determinate in 45 casi. Le cause più frequenti erano insufficienza epatica, legata alla diffusione neoplastica (26 casi, 56,5% dei pazienti) e la cirrosi scompensata (11 pazienti, 23,9%). La morte è stata legata ad un secondo

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

tumore primitivo in 5 casi (1 paziente con linfoma, 1 con cancro gastrico, 3 con il cancro polmonare) e ad emorragia cerebrale in un paziente. Due pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza (ai linfonodi celiaci e periaortici in un caso, alla pelvi nell'altro). Nel caso restante, la causa della morte era sconosciuta.

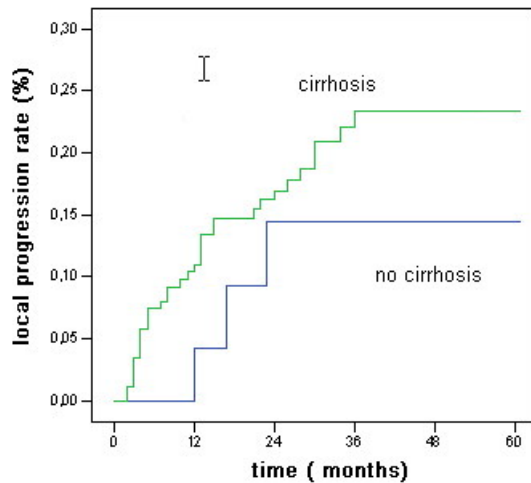


Fig. 1 Recidive locali dopo terapia in pazienti con cirrosi e senza. Assenza di significatività statistica ($p=0.30$) al test Wilcoxon Ghean.

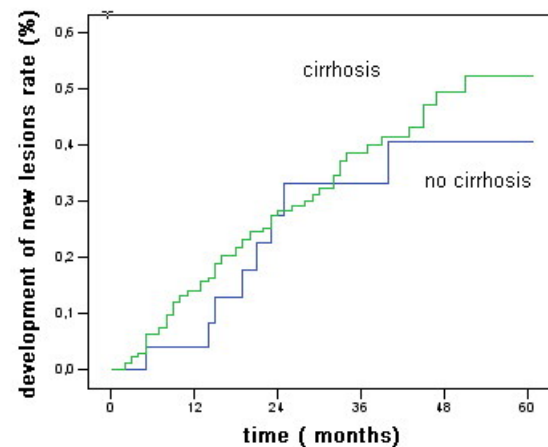


Fig. 2 Probabilità attuariale di sviluppo per nuovi epatocarcinomi in pazinti con o senza cirrosi. Assenza di significatività statistica ($p=0.55$) al test Wilcoxon Ghean

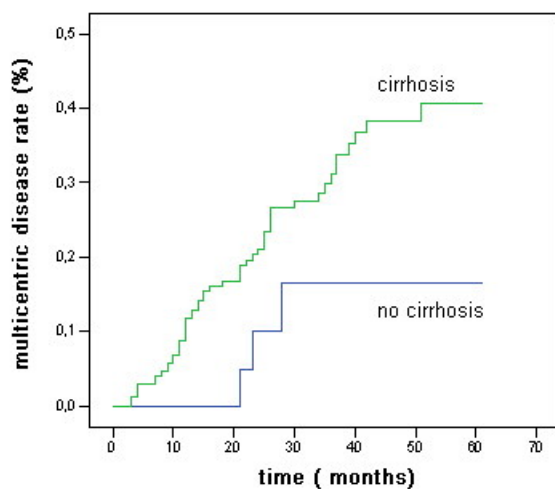
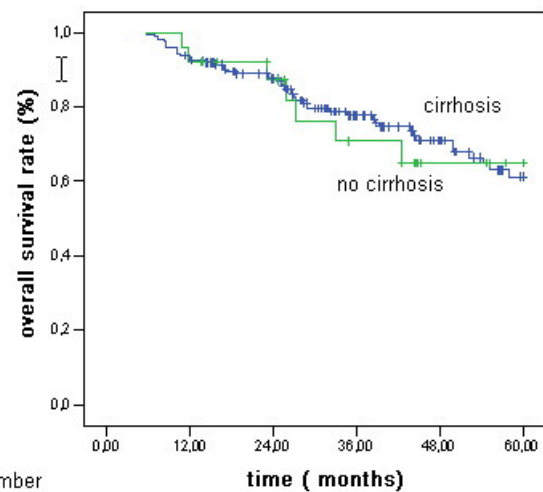


Fig. 3. Probabilità attuariale per sviluppo di epatocarcinoma multifocale dopo RFA in paz con cirrosi o senza. Le differenze sono statisticamente significative ($p=0.052$) al test Wilcoxon Ghean



number at risk						
cirrhosis	175	162	129	81	51	38
no cirrhosis	25	23	18	12	6	6

Fig. 4. Sopravvivenza attuariale nei due gruppi di pazienti con o senza cirrosi. Assenza di significatività statistica ($p=0.85$ Log Rank test).

Nel gruppo dei non-cirrotici, 7 dei 25 pazienti sono morti. Le cause della morte erano progressione della malattia neoplastica (3 casi, compreso uno con metastasi ossee), infarto miocardico (1 caso), leucemia acuta (1 caso) ed erano sconosciute nei 2 casi rimanenti.

Nel gruppo dei cirrotici, le complicanze maggiori sono state registrate in 4 casi (2,2%). Includevano 1 ascesso epatico (trattato con drenaggio ecoguidato), 1 caso del emobilia con ostruzione (trattata con spinterotomia endoscopica) e 2 casi insemnamento nella parete addominale (individuata 17 e 35 mesi dopo il trattamento, rispettivamente [media, 23 mesi] e chirurgicamente asportate).

Nessuna delle complicanze principali ha avuto conseguenze a lungo termine. Effetti secondari

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

abbastanza severi da prolungare la degenza in ospedale sono stati registrati in 5 dei 175 (2,8%) pazienti. Comprendevano ustioni cutanee locali (1 caso), soffusione pleurica destra (1 caso) e la febbre legata alla sindrome di post-ablazione (3 casi). Sia negli 11 casi trattati con laparoscopia che nei 3 casi trattati con laparotomia sono stati registrati nessuna complicanza maggiore o effetti secondari.

Nel gruppo non-cirrhotic, c'è stata soltanto una complicanza maggiore. Un inasementamento sottocutaneo è stato individuato 24 mesi dopo il trattamento e chirurgicamente è stato rimosso. Nei 2 casi trattati con laparotomia, nessuna complicazione importante è stata registrata.

Le figure 5 e 6 mostrano noduli di HCC in fegati cirrotici e non prima e dopo RFA.



Fig. 5a Nodulo ipoecogeno al 7 segmento in fegato senza cirrosi



Fig. 5b. 5b lo stesso nodulo subito dopo RFA



Fig. 6a. Nodulo ipoecogeno in 4 segmento di cirrosi.



Fig. 6b. Stesso nodulo subito dopo RFA

Discussione

In pazienti con CLD non-cirrotici, i tassi di ablazione con RFA per HCCs erano molto alti (96%) e statisticamente parlando, non significativamente differenti dai tassi osservati in pazienti cirrotici (85,7%). In termini di progressione locale del tumore, di insorgenza di nuove lesioni, e di sopravvivenza globale, i risultati del trattamento erano inoltre comparabili nei due gruppi.

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

Tuttavia, l'inizio di una malattia multifocale era più frequente nel gruppo dei cirrotici (test di Wilcoxon-Gehan del $p=0,052$), ad indicare che l'insorgenza di HCC è correlato con le fasi più avanzate di malattia epatica [13].

Non c'erano differenze significative fra i due gruppi in termini di caratteristiche sociodemografiche, eziologia, dimensione e localizzazione dei noduli, e di livelli di alfa fetoproteina (Tabella 1).

La prevalenza di HCC connesso con CLD non-cirrotiche nella nostra popolazione di studio (12,5%) è comparabile a quella riferita in un precedente studio caso-controllo [18]. Due recenti review giapponesi su RFA di HCC hanno mostrato tassi di prevalenza di 12% e di 18% [8,19]. Tuttavia, i risultati nel sottogruppo di pazienti non-cirrotici non sono stati descritti in nessuno degli articoli. Possiamo supporre che tassi di prevalenza simili sono stati osservati (anche se non riferito) negli studi sul trattamento chirurgico di HCC.

In una meta-analisi recente sull'efficacia della RFA, i fattori relativi al tumore (per esempio, diametro, patologia, vicinanza di grandi vasi, posizione sottocapsulare) o al trattamento (per esempio, tipo dell'elettrodo di RFA ed altri fattori medico-dipendenti) sono stati considerati, ma lo stato di malattia del fegato circostante non è stato analizzato [20].

Alcuni ricercatori hanno suggerito che la presenza di tessuto cirrotico migliorasse l'ablazione termica attraverso un meccanismo specifico conosciuto come "l'effetto del forno", [7,21]. La presenza di tessuto spesso e fibrotico intorno al nodulo si pensa possa isolare la lesione, impedire la dispersione del calore generato intorno all'ago-elettrodo di RFA. Nel nostro studio, tuttavia, i tassi completi di ablazione sono stati più alti per i noduli situati in fegati non-cirrotici (93% contro 84,4% nel gruppo cirrotici) sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa.

Dal momento che, non ci sono altri studi su RFA di HCC in pazienti con CLD non cirrotiche e la validità delle linee guida correnti quindi è limitato ai pazienti cirrotici con HCC. I nostri risultati devono naturalmente essere confermati in più grandi gruppi di pazienti.

La resezione chirurgica è il trattamento ideale per HCC associato a CLD non-cirrotiche, anche quando i tumori sono grandi. Tuttavia, in alcuni casi questo metodo non può essere fattibile o sicuro a causa della posizione del nodulo o di altri tipi di comorbidità e può anche essere associato con un rischio aumentato di mortalità.

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che per i pazienti con epatopatia croniche cirrotiche e non, la RFA possa essere il trattamento di la scelta per i tumori di HCC di meno di 3,5 cm di diametro.

Ringraziamenti: Un ringraziamento speciale alla Dott. Anna Caroli per il suo aiuto nella revisione inglese del manoscritto.

Questi studi sono stati intrapresi senza concessioni o finanziamento di terzi. La revisione dell'inglese è stata ottenuta gratis. Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

Bibliografia

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- [2] Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-99.
- [3] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2003;39:1076-84.
- [4] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
- [5] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008 Jan;47(1):82-9.
- [6] Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1015-22.

La radiofrequenza nell'carcinoma epatocellulare

- [7] Gazelle S, Goldberg N, Solbiati L et al. Tumor ablation with radiofrequency energy. *Radiology* 2000;217:633-46.
- [8] Shiina S, Teratani T, Obi S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.
- [9] Lin SM, Lin C-J, Lin C-C et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;4:1151-6.
- [10] Ebara M, Okabe S, Kita K et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20 years observation. *J Hepatol* 2005;43 :377-80.
- [11] Sutherland LM, Williams J, Padbury R et al. Radiofrequency ablation of liver tumors A systematic review. *Arch Surg* 2006;141:181-90.
- [12] Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Lassman C et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130-37.
- [13] Takano S, Yokosuka O, Imazeki F et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21:650-5.
- [14] Otto G, Heuschen U, Hofman WJ et al. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998;227:424-32.
- [15] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
- [16] Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N., Zetterman R. (eds.). *Diseases of the Liver and Biliary Tract. Standardization of Nomenclature, Diagnostic Criteria and Prognosis*, pp. 61–62. New York: Raven Press, 1994.
- [17] Salmi A, Turrini R, Lanzani G et al. Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma of 3.5 cm or less. *Hepatogastroenterology* 2008;75:191-6.
- [18] Chiesa R, Donato F, Tagger A et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(2):213-6.
- [19] Hong SN, Lee SY, Choi MS, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well preserved liver function. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:247-52.
- [20] Mulier S, NiY, Jamart J, Ruers T, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation. Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158-71.
- [21] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1998; 210:655-61