

Dottorato in Ultrasonologia in Medicina Umana e Veterinaria

XIX ciclo

Area 06 Scienze Mediche - Med 09/Medicina Interna

Termoablazione ecoguidata con radiofrequenza
per piccolo epatocarcinoma (HCC) su cirrosi:
radicalità e di ricorrenza di malattia in HCC di prima
diagnosi o recidivo.

TESI DI DOTTORATO

Presentata dal Dott.:

NATASCIA CELLI

Relatore Prof.:

LUIGI BOLONDI

ANNO ACCADEMICO 2005-6

INDICE

1. Introduzione	pag.	3
2. Obiettivi	pag.	6
3. Pazienti e metodi	pag.	8
3.1 Pazienti	pag.	8
3.2 Metodi	pag.	10
3.3 Analisi statistica	pag.	14
4. Risultati	pag.	16
5. Discussione	pag.	21
Tabelle	pag.	26
Figure	pag.	32
Bibliografia	pag.	40

1. Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) è la quinta neoplasia nel mondo in ordine di frequenza e la terza come causa di morte (1). Insorge in oltre l'80% dei casi su cirrosi, che rappresenta pertanto la più importante condizione predisponente (2). Nei paesi sviluppati le cause più frequenti di cirrosi sono l'infezione da virus C dell'epatite (HCV) e l'abuso alcolico, con un'incidenza annuale di sviluppo di HCC pari al 3-5% (3-5).

La stratificazione prognostica dei pazienti con HCC è complessa in quanto deve tenere in considerazione lo stadio del tumore, il grado di compromissione funzionale epatica, le condizioni generali del paziente e la potenziale radicalità del trattamento che risulti applicabile (6). Attualmente il 30-40% dei pazienti sono diagnosticati in uno stadio precoce di malattia, quando terapie radicali possono essere applicate (7). La storia naturale di questi pazienti non è ben nota poichè si tratta di pazienti che vengono avviati a trattamento. Sono state riportate sopravvivenze a tre anni del 65% in pazienti non trattati in classe di Child-Pugh A con HCC di piccole o medie dimensioni (< 5 cm) (8), mentre allo stato attuale terapie radicali (resezione chirurgica, trapianto epatico, terapie locoregionale come alcolizzazione e termoablazione con radiofrequenze) si sono dimostrate efficaci nel migliorare la sopravvivenza di pazienti accuratamente selezionati, consentendo di ottenere tassi di sopravvivenza a 5 anni dal 50 al 70% (7-24).

Se la resezione chirurgica si presenta potenzialmente come intervento più radicale rispetto alle terapie locoregionali percutanee, risulta però applicabile solo in una percentuale limitata di pazienti con HCC, a causa della frequente concomitante compromissione della funzione epatica e della diffusione multilobare della malattia. La termoablazione con radiofrequenze (RF) si è dimostrata negli ultimi anni un trattamento efficace in particolare per piccoli HCC, in grado di fornire risultati in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia, anche superiore a quella ottenibile con altre tecniche percutanee (20-24). È risultata un trattamento percorribile con buoni risultati anche in pazienti già sottoposti a trattamento recettivo (25-28), praticabile con buoni risultati anche come trattamento ponte nei pazienti in attesa di trapianto (29-30). Fattori predittivi di sopravvivenza dopo trattamento percutaneo sono risultate la necrosi completa al primo trattamento, correlata alle dimensioni del tumore, ed una funzionalità epatica preservata (31).

2. Obiettivi

La recidiva tumorale dopo trattamento percutaneo rimane anche per il trattamento di termoablazione con RF un problema rilevante. La recidiva intraepatica (RI) può essere locale (RIL) se origina lungo i margini della lesione già sottoposta ad ablazione o a distanza (RID) se si tratta di un nuovo HCC insorto in una sede distinta da quella del pregresso trattamento. L'identificazione dei fattori predittivi di recidiva rappresenta una questione importante al fine di ottimizzare i benefici clinici di questa procedura terapeutica. Nell'esecuzione di studi clinici sui risultati di questa procedura risulta importante valutare se si fa riferimento a pazienti già pluritrattati o se la termoablazione rappresenta il primo approccio terapeutico. I pazienti con HCC vanno frequentemente incontro a multipli trattamenti nel corso della storia naturale della malattia fra questi l'opzione del trapianto epatico rappresenta quella potenzialmente più radicale ed in grado di ridurre l'impatto delle recidive tumorali. Chiarire quanto una storia di multipli trattamenti condizioni in senso negativo la sopravvivenza libera da malattia può concorrere a pianificare in modo più adeguato la strategia terapeutica per il singolo paziente ed a sostenere la necessità di valutare la dove percorribile l'opzione del trapianto o di sviluppare terapie potenzialmente in grado di ridurre il peso della recidiva tumorale. Questo studio si propone di verificare i risultati in termini di radicalità di trattamento e di recidiva intraepatica in pazienti sottoposti a termoablazione RF per HCC di piccole dimensioni ponendosi in particolare l'obiettivo di

rilevare le eventuali differenze fra pazienti al primo trattamento e pazienti con HCC
recidivo.

3. Pazienti e metodi

3.1 Pazienti

Tra novembre 1999 e settembre 2006 presso il nostro centro di ecografia interventistica sono stati sottoposti a trattamento percutaneo mediante termoablazione ecoguidata 152 pazienti. In tutti è stato ottenuto un consenso scritto al trattamento. Criteri di inclusione in questo studio sono stati a) evidenza di segni clinico-laboratoristici o strumentali di cirrosi; b) presenza di uno o più lesioni focali epatiche (HCC) visibili in ecografia e giudicate accessibili ad un approccio ablativo percutaneo, c) presenza di un tumore singolo non più grande di 3 cm o fino ad un massimo di 3 lesioni ciascuna della quali non superiore a 3 cm; d) assenza di trombosi portale o di metastasi extraepatiche; e) condizioni coagulative permissive (conta piastrinica > 50.000 ; tempo di protrombina con rapporto internazionale normalizzato o INR < 2) presenza di un follow up di almeno 6 mesi. Trattandosi di uno studio clinico retrospettivo non è stato necessario conseguire l'approvazione del comitato etico ospedaliero. Ottantacinque pazienti sono stati esclusi dall'analisi per l'assenza di un follow up di almeno 6 mesi o per le dimensioni del tumore eccedenti i criteri di inclusione al momento dell'inizio dello studio e non sono state prese in considerazione anche eventuali recidive nello stesso paziente non rientranti per dimensione nei criteri di inclusione. Un paziente è deceduto per complicanze insorte nel periodo successivo al trattamento e non è stato incluso nello studio. La rimanente popolazione è risultata composta da 70 soggetti, 50 (71.4%) maschi e 20 (28.6%) femmine di 43-82 anni (età

media 68 anni). Risultano inclusi in questa casistica anche i pazienti (n=4) in cui a seguito di una termoablazione ritenuta radicale è stata documentata una recidiva a distanza includibile nei criteri sovraindicati e ritrattata con termoablazione. Sessantadue pazienti avevano un tumore singolo al momento del trattamento e 8 presentavano due (7 pazienti) o tre (1 paziente) lesioni sottoposte contemporaneamente a termoablazione. L'eziologia della cirrosi era virale (virus B in 9 pazienti, virus C in 47 pazienti, virus B e C in 3 pazienti) in 59 casi, alcol-relata in 5 casi, virus ed alcol-relata in 5 casi, criptogenetica in 1 caso.

Al momento del trattamento i pazienti erano in classe Child-Pugh A (n=45), B (n=23) e C (n=1). In un paziente non sono stati disponibili i dati laboratoristici completi per il calcolo della classe di Child-Pugh al momento del trattamento.

Trentacinque sono i pazienti risultati al primo trattamento mediante termoablazione con RF, mentre negli altri pazienti erano già state praticate resezione chirurgica (n=8), alcolizzazione percutanea (n=4), chemioembolizzazione (n=6), resezione chirurgica e successive terapie locoregionali percutanee (n=10), multiple terapie locoregionale percutanee (n=7) prima della termoablazione con RF per l'HCC recidivo. Nei 35 pazienti già trattati il trattamento o i trattamenti precedenti erano risultati radicali alle tecniche di immagine, senza evidenza di ripresa locale di malattia a sei mesi dal trattamento, ed il tumore recidivo era insorto in una sede differente. Le caratteristiche dei pazienti sono elencate nella tabella 1.

Sono stati valutati un totale di 79 lesioni diagnosticate come HCC e sottoposte a termoablazione, 40 in pazienti al primo trattamento, 39 in pazienti recidivi. In 2 pazienti accanto al tumore principale erano presenti 3 lesioni risultate all'analisi istopatologica noduli displastici a basso o alto grado (32). Tali noduli sono stati sottoposti a termoablazione insieme al tumore principale ma non sono stati annoverati nell'analisi dei dati.

Il diametro massimo delle lesioni variava tra 10 e 30 mm, con un valore medio di 21.7 mm. La diagnosi di HCC è stata basata sui criteri sanciti in sede EASL (6) e ridefiniti in sede AASLD (33). Le lesioni sono state caratterizzate come HCC quando superiori a 2 cm se associate a valori di AFP superiori a 200 ng/ml o ad almeno un riscontro strumentale (TC trifasico con mezzo di contrasto iodato e/o RMN con gadolinio e/o ecografia con mezzo di contrasto di seconda generazione) di un pattern ritenuto diagnostico (ipervascolarizzazione arteriosa e ipovascolarizzazione in fase venosa precoce o tardiva). Nel caso di lesioni tra 1 e 2 cm un pattern tipico in almeno due fra le tecniche di immagine già citate è stato accettato per la diagnosi non invasiva. Per entrambi i gruppi di lesioni in mancanza di una diagnosi non invasiva (12 casi) si è proceduto a caratterizzazione bioptica.

3.2 Metodi

3.2.1 Termoablazione con RF

E' stato utilizzato per il trattamento un generatore di corrente a RF (Radionics, Burlington, MA, USA) con un ago-elettrodo attivo ed un elettrodo dispersivo. L'ago-

elettrodo, a raffreddamento interno, aveva diametro di 17 Gauge ed una punta esposta di 2 o 3 cm.

La procedura e' stata eseguita in regime di ricovero ospedaliera, in paziente a digiuno da 12 ore, previa esecuzione di esami laboratoristici (emocromo con conta piastrinica, tempo di protrombina ed INR) e strumentali (elettrocardiogramma, ecografia addominale di rivalutazione) e firma da parte del paziente del modulo di consenso informato. Si e' usufruito di assistenza anestesiológica per somministrazione di terapia analgesica endovenosa (fentanyl) e sedativa (midazolam) e monitoraggio continuo dei parametri vitali (monitoraggio elettrocardiografico, saturimetria con pulsossimetro). Il paziente manteneva attività respiratoria spontanea, senza necessità di gestione invasiva delle vie aeree. Previa disinfezione locale e somministrazione di analgesia sottocutanea (xylocaina) si procedeva sotto guida ecografica ad inserzione percutanea dell'ago-elettrodo (Figura 1). Per tumori di dimensioni fino a 2 cm sono stati utilizzati aghi-elettrodo con 2 cm di punta esposta e per lesioni maggiori aghi-elettrodo con 3 cm di punta esposta. In base alle dimensioni della lesione è stato scelto un posizionamento singolo al suo interno dell'ago-elettrodo in sede centrale (lesioni piu' piccole) o sono stati operati più posizionamenti in distinte porzioni del nodulo quando di dimensioni maggiori, retraendo parzialmente l'ago senza estrarlo completamente dal parenchima epatico. Multipli posizionamenti sono stati effettuati anche in lesioni di dimensioni minori se per conformazione delle stesse, posizione dell'ago-elettrodo o modifiche di ecogenicità osservate in corso di trattamento il

primo posizionamento è stato giudicato non risolutivo. Il posizionamento dell'ago-elettrodo, effettuato a mano libera, risultava agevolato dall'accensione della pompa per il flusso dell'acqua al suo interno, in grado di favorirne la visualizzazione. Una volta posizionato correttamente l'ago-elettrodo si è proceduto anche all'accensione del generatore di corrente, con successiva formazione di nuvola iperecogena corrispondente agli effetti di vaporizzazione indotti dal riscaldamento (Figura 2). Sono stati utilizzate energie comprese tra 700-1500 mA, regolate manualmente nel corso del trattamento anche in base alle progressive modificazioni di impedenza del tessuto trattato, con tempi di esposizione media di 8-12 minuti. Al termine del trattamento si procedeva allo spegnimento della pompa di raffreddamento dell'ago-elettrodo in modo da retrainarre quest'ultimo al di fuori del parenchima epatico a temperature elevate (90-60° C) per impedire disseminazione di cellule tumorali. La guida ecografica è stata effettuata mediante sonda convex da 3-5 MHz (Technos MPX, Esaote, Genova, Italia).

3.2.2 Protocollo radiologico

La caratterizzazione delle lesioni focali a scopo diagnostico è stata eseguita mediante TC spirale e/o RMN e/o ecografia con mezzo di contrasto (Figura 3 e 4). Per la TC spirale è stato utilizzato un apparecchio HiSpeed Multislice (GE Medical Systems, Milwaukee, Win, USA) con fase precontrastografica e triplice fase postcontrastografica (arteriosa, portale di equilibrio) ottenute dopo iniezione di 120 ml di mezzo di contrasto non ionico (Ultravist 300, Schering, Berlin, Germany) ad una

velocità di 3 mL/sec; le scansioni sono state condotte in direzione craniocaudale con una collimazione di 5 mm in fase arteriosa e di 8 mm nelle altre fasi. L'acquisizione della fase arteriosa è partita sei secondi dopo l'arrivo del mezzo di contrasto in aorta. Per la RMN è stato usato un sistema 1.5 MRI (Magnetom Vision; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) con scansioni arteriosa e portale contrastate con gadolinio (Gadovist®; Schering, Berlin, Germany).

Per l'ecografia con mezzo di contrasto è stato impiegato un mezzo di contrasto di seconda generazione (BR1, SonoVue™, Bracco, Milano, Italia), costituito da microbolle contenenti gas esafloruro stabilizzate con una parete di fosfolipidi. Un bolo rapido di 2.4 ml è stato iniettato nella vena del braccio, seguito da un flush di 5 ml di soluzione fisiologica. L'analisi delle immagini contrastate si è avvalsa di un software specifico per il mezzo di contrasto operante a basso indice meccanico (CnTI™; Esaote, Genova, Italia), installato su un ecografo Technos MPX (Esaote, Genova, Italia) ed in grado di fornire una scansione continua in tempo reale della perfusione della lesione in esame in fase arteriosa, portale e tardiva. Il controllo post-trattamento è stato effettuato mediante ecografia con mezzo di contrasto in seconda giornata, per evidenziare l'eventuale presenza di porzioni di attività tumorale residua. Nel caso fosse stata documentata la persistenza di attività si è provveduto a riprogrammare un'ulteriore seduta di trattamento con termoablazione o un completamento mediante TACE o alcolizzazione. Il controllo definitivo della radicalità del trattamento è stato però eseguito a distanza di 30 giorni mediante TC spirale con mezzo di contrasto.

Le recidive sono state definite come locali o a distanza facendo riferimento ai criteri standardizzati da un gruppo di lavoro internazionale nel 2005 (34). E' stata definita come recidiva a distanza la presenza di tessuto di una o più lesioni con caratteristiche contrastografiche per HCC insorte a distanza dalla sede del trattamento ablativo.

La recidiva locale è stata intesa come dimostrazione radiologica (TC, RMI, ecografia con mezzo di contrasto) (35) e/o istologica di tessuto tumorale vitale residuo nella sede del tumore originario durante il follow up e dopo il completamento di tutte (una o più) le sessioni di trattamento. La definizione di recidiva locale comprende anche i tumori in cui con una o più sedute di trattamento non è stato possibile ottenere una necrosi completa. L'intervallo libero da malattia è considerato a partire dal momento in cui il trattamento è risultato radicale dopo un eventuale completamento.

3.3 Analisi statistica

Sono stati distinte due popolazioni di pazienti rispettivamente alla prima diagnosi di HCC (Gruppo 1) o con HCC recidivo al momento della termoablazione (Gruppo 2). Per entrambe è stata analizzata l'incidenza di recidive intraepatiche (RI) a loro volta distinte come recidive locali (RIL) o distali (RID), e la corrispondente sopravvivenza libera da malattia. L'analisi delle recidive distali è stata calcolata per singolo paziente, mentre l'incidenza di recidive locali è stata valutata separatamente per singola lesione tumorale. Sono stati considerati come fattori di rischio per l'incidenza di recidiva relativamente ai pazienti 1) età, 2) tempo intercorso (mesi) da eventuale/i pregresso/i trattamento/i per HCC, 3) se l'eziologia era virale o non virale e se 4) da virus

dell'epatite B, 5) se la funzione epatica era preservata (Child-Pugh A) o compromessa (Child-Pugh B e C), 6) i valori di bilirubinemia totale, ALT e albuminemia ed 7) i valori di AFP > 20 ng/ml, > 100 ng/ml e > 200 ng/ml al momento della termoablazione, 8) presenza di tumore unico o multifocale al momento del trattamento. Relativamente alle lesioni tumorali sono stati considerati 1) il conseguimento di una necrosi tumorale completa con un singolo ciclo di RF o la necessità di un trattamento complementare per una necrosi risultata incompleta al controllo radiologico ad un mese, 2) un diametro tumorale ≤ 20 mm o di 21-30 mm, 3) se il nodulo era unico o multifocale (2 o 3) al momento del trattamento. Sono state comparate le distribuzioni di questi parametri nei due gruppi utilizzando il test di Fisher a due code. Le sopravvivenze libere da malattia sono state stimate usando il metodo di Kaplan-Meier. In analisi univariata le comparazioni statistiche fra i gruppi di pazienti o di lesioni tumorali sono state eseguite usando il log-rank test (Mantel Cox) ed il test di Mann-Whitney. Si è quindi proceduto ad analisi multivariata con il modello di regressione di Cox. E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$. Le analisi sono state effettuate usando SPSS per Window (versione 11.0.1; SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

4. Risultati

4.1 Popolazione generale

Il periodo di follow up per i 70 pazienti in studio è risultato compreso tra 3 e 72 mesi, con un valore mediano di 16.5 mesi ed una media di 20.9 mesi. Quattro (5.7%) pazienti sono stati sottoposti a trapianto dopo un periodo di follow up successivo a termoablazione di 6-72 mesi (mediana 9.5 mesi; media 24.5). Durante il periodo di osservazione sono deceduti 24 pazienti (34.3%), con una sopravvivenza compresa tra 6 e 52 mesi (mediana 22.5 mesi, media 23.3). Uno dei pazienti è deceduto per neoplasia polmonare. Due pazienti sono deceduti a seguito delle complicanze di un intervento di resezione epatica e successivamente a trapianto epatico. Gli altri pazienti sono deceduti per le complicanze dell'insufficienza epatica e della ripresa dell'HCC. La comparsa di recidive intraepatiche (RI) è stata documentata complessivamente in 51/70 (72.9%) pazienti. La sopravvivenza libera da RI a 12 e 24 mesi è risultata pari al 50 % e 23% (sopravvivenza media libera da malattia 17.8 mesi, mediana 11 mesi). Figura 5 (a). In 33/70 (47.1%) dei pazienti è stata documentata una recidiva distale (RID), in 11/70 (15.7%) una recidiva locale (RIL) ed in 7/70 (10%) è stata documentata contemporaneamente una ripresa locale e distale di malattia (RID+RIL). Nei 40/70 (57.1%) pazienti con RID di malattia la sopravvivenza libera da recidiva 12 e 24 mesi è risultata pari rispettivamente al 50% ed al 32% (sopravvivenza media libera da malattia 22 mesi, mediana 12 mesi). Figura 5 (b).

Fra i 79 noduli complessivamente trattati 63 (79.7%) in 58 pazienti hanno mostrato una necrosi completa al primo ciclo di termoablazione, mentre 13 (20.3%) sono stati sottoposti a trattamento complementare mediante chemioembolizzazione (n=4), secondo ciclo di termoablazione (n= 4), termoablazione e alcolizzazione (n= 3), termoablazione e chemioembolizzazione (n=1), alcolizzazione (n=1) e tre non sono stati sottoposti per motivazioni correlate alle condizioni generali dei pazienti ad ulteriori trattamenti.

Considerando i 79 tumori trattati, in 20 (25.3%) è stata documentata una RIL. In questo gruppo sono compresi le tre lesioni tumorali di due pazienti in cui non è stato eseguito un trattamento complementare. Tutte le recidive locali si sono verificate entro i primi 27 mesi di follow up, la metà dei casi nei primi sei mesi dal trattamento.

Figura 5 (c).

4.2 Pazienti al primo trattamento e pazienti recidivi

Le due popolazioni di pazienti al primo trattamento (gruppo 1; n=35) e già trattati in precedenza (gruppo 2; n=35) non presentavano differenze significative in termini di funzione epatica (non significativa in particolare la differenza in classe di Child-Pugh), di eziologia, di indici di citonecrosi, di numero di tumori per paziente, di valori di AFP pre-trattamento, di frequenza di trattamenti di termoablazione necessitanti di sedute o trattamenti complementari. E' stata rilevata una differenza significativa nel periodo di tempo stimato tra epoca della prima diagnosi di HCC e trattamento di termoablazione, dato ovvio se si considera il criterio di scelta delle due popolazioni in

esame, mentre un dato meno atteso ma giustificabile con lo stretto monitoraggio di pazienti già trattati per HCC i valori di dimensioni tumorali tendenzialmente inferiori nei pazienti recidivi (Tabella 2).

Nel primo gruppo il follow up è stato di 6-72 mesi con una mediana di 17 ed una media di 22 mesi; nel secondo di 6-45 mesi (mediana di 15.5 e media di 20 mesi). Si sono verificate RI in 23/35 (65.7%) pazienti del primo gruppo ed in 28/35 (80%) pazienti nel secondo (p 0.282), con 16/35 (45.7%) e 24/35 (68.6%) pazienti con RID rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo (p 0.090). Le differenze fra i due gruppi in termini di incidenza di recidiva non sono quindi risultate significative (Tabella 3). Confrontando i tempi liberi da RI si osservano valori tendenzialmente minori nel gruppo dei ritrattati, con valori medi di 21.6 e 13.3 mesi rispettivamente nei pazienti di gruppo 1 e 2 (e mediane rispettivamente di 15 e 9 mesi). La sopravvivenza libera da RI a 12 e 24 mesi è risultata pari rispettivamente al 55% e 25% nel primo gruppo ed al 27% e 20% nel secondo gruppo anche se le differenze non sono statisticamente significative (p 0.078). Tabella 3, figura 6a. I tempi di comparsa di RID sono invece diversi nei due gruppi, con valore medio e mediana rispettivamente di 27.8 e 18 mesi nel primo gruppo e di 15.5 e 12 mesi nel gruppo dei pazienti ritrattati con una sopravvivenza libera da malattia a 12 e 24 mesi rispettivamente pari al 62% e 35% nel primo gruppo ed al 45% e 20% nel secondo gruppo (p 0.023). Tabella 3, figura 6b. Non significativa la differenza fra i due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia quando si considera la comparsa di RIL, con evidenza di

sopravvivenza libera da malattia a 12 e 24 mesi pari rispettivamente al 75% e 65% nel primo gruppo ed al 70% e 55% nel secondo gruppo (p 0.82).

Le curve di sopravvivenza libere da malattia della popolazione sono state quindi comparate anche in funzione di altri parametri correlati ai pazienti e tumori già elencati in Tabella 2. In analisi univariata condotta con il test di Mantel Cox fattore correlato a RID e RIL contemporaneamente appare il mancato raggiungimento di una necrosi completa al primo trattamento e le necessità di adottare trattamenti complementari (p 0.00). Tra i fattori correlati a RID è apparsa una tendenza a recidiva più precoce in pazienti con cirrosi HBV- relata rispetto a quelli con altre eziologie anche se non viene raggiunta una franca significatività (p 0.05), così come non raggiunge la significatività la distinzione tra eziologia virale (HBV e/o HCV) e non virale. Raggiungono la significatività le differenze in termini di minore sopravvivenza libera da RID i casi con malattia multifocale (p 0.012) e con valori più elevata ipertransaminasemia (ALT) (p 0.009). Non significative le differenze in termini di diametro tumorale, classe funzionale epatica e valore di AFP. In analisi multivariata con regressione di Cox in cui viene considerata anche l'appartenenza dei soggetti trattati al gruppo 1 o al gruppo 2 quest'ultima appare un fattore di rischio indipendente per una più precoce RID (p 0.034), unitamente alla multifocalità del tumore al momento del trattamento (p 0.021) ed al riscontro di elevati valori di transaminasi (ALT) (p 0.004) ed una peggiore funzione epatica (classe di Child-Pugh)

(p 0.017) mentre unicamente il mancato ottenimento di una necrosi completa al primo ciclo di termocoagulazione RF (p 0.000) appare correlato ad una più precoce RIL.

5. Discussione

Lo studio si è posto l'obiettivo di analizzare le differenze in termini di radicalità e di ricorrenza di malattia dopo termoablazione con RF di pazienti cirrotici con HCC al primo trattamento o recidivi. La gestione terapeutica dei pazienti cirrotici è complessa perché caratterizzata dall'associazione di multipli trattamenti, spesso ad opera di figure professionali diverse, nell'arco di una storia naturale costellata da frequenti recidive per la persistenza del fattore di rischio principale che è la cirrosi epatica. Un'accurata selezione di pazienti a trapianto ortotopico di fegato si è dimostrata in grado di fornire buoni risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine, riducendo drasticamente l'incidenza di recidive tumorali (10). La scelta accurata del timing in cui avviare i pazienti potenzialmente suscettibili ad un percorso complesso quale la valutazione preliminare per OLT deve essere influenzata dalla consapevolezza del rischio di recidiva tumorale cui il paziente è esposto anche in presenza degli esiti di un trattamento apparentemente radicale. Indipendentemente dall'opzione trapianto la scelta di un timing adeguato nel programma di follow up di pazienti trattati per HCC e la potenziale ricerca di terapia adiuvanti in grado di prevenire le recidive tumorali rappresenta un cardine nella gestione di questi pazienti. Si è pertanto scelto di valutare l'eventuale diversa storia naturale di pazienti al primo trattamento o già sottoposti a uno o più trattamenti. La comparsa di recidive locali dopo termoablazione è stata giudicata espressione di radicalità del trattamento, in quanto generalmente è considerata conseguenza della diffusione microscopica di

cellule tumorali oltre i margini di ablazione o a limiti procedurali del trattamento stesso. La comparsa di recidive a distanza invece, intesa come metastasi intraepatiche del tumore primitivo o come HCC de novo, appare correlata a fattori di rischio legati al paziente ed alla sua storia naturale di malattia, fra i quali anche la presenza di pregressi trattamenti appare potenzialmente coinvolta. Nello studio si è scelto di valutare solo pazienti con piccolo HCC. La selezione di casi con piccolo HCC (non superiore a tre centimetri), la cui definizione si rifà alla recente classificazione internazionale (36), trova la sua motivazione nella già ampia dimostrazione di una buona radicalità della termoablazione RF in tumori non eccedenti tali dimensioni, come dimostrato di recente anche in uno studio basato sul confronto tra i dati di imaging post-trattamento ed i dati forniti dall'espianto in pazienti poi trapiantati (37). L'ampia diffusione del programma di screening dei pazienti cirrotici ed il miglioramento delle tecniche di imaging hanno inoltre portato al riscontro di lesioni di dimensioni tendenzialmente sempre più contenute (5, 33).

Sono stati descritti tassi di recidiva intraepatica (nuovi tumori) o di ripresa locale di malattia a 5 anni rispettivamente fino all'80% ed al 10% (16). Nella nostra casistica le recidive locali a 2 anni di follow up sono state pari al 40% e le recidive a distanza al 70%.

Numerosi gli studi condotti per evidenziare i fattori predittivi di recidiva dopo termoablazione. Una metanalisi di 95 studi finalizzati all'analisi delle recidive locali in 5224 tumori epatici trattati con RF ha mostrato un tasso locale di recidiva del 12.4%.

In un'analisi univariata i fattori tumore-relati associati con una minore incidenza di recidiva sono risultati le piccole dimensioni, le metastasi neuroendocrine, la localizzazione non sottocapsulare e lontana dai grossi vasi. Fattori operatore relati sono risultati l'uso di un approccio chirurgico, l'occlusione vascolare, l'anestesia generale, 1 cm di margine di sicurezza, la maggiore esperienza del medico. Nell'analisi multivariata fattori correlati con la minore incidenza di recidive sono risultati le minori dimensioni e l'approccio chirurgico (38).

Nello studio di Kim (39) fattori correlati all'incidenza di recidive intraepatiche locali ed in altra sede dopo trattamento di termoablazione sono risultati rispettivamente un diametro del tumore superiore a 3 cm, la prossimità a grossi vasi e la presenza di un insufficiente margine di sicurezza, mentre alla recidiva in altra sede correlano i valori di AFP. Dimensioni del tumore, oltre a valori di AFP e presenza di epatite, sono risultati correlati al rischio di recidiva anche nel lavoro di Harrison (40). La scelta in questo studio di analizzare solo i tumori di dimensioni inferiori a 3 cm ha privato di effetto significativo sulle recidive di malattia le dimensioni del tumore anche quando sono stati analizzati tumori al di sotto ed al di sopra del cut-off dei 20 mm e questo può essere interpretato come una conferma che al di sotto dei 3 cm il trattamento con termoablazione può essere ritenuto potenzialmente radicale a livello locale. Nella nostra casistica hanno inciso sulle recidive locali i casi in cui un primo ciclo di termoablazione non è risultato radicale. Va segnalato che in questo lavoro non sono stati considerati nell'analisi fattori locali correlati al tumore trattato (localizzazione

sottocapsulare, prossimità a grossi vasi) che si sono dimostrati incidere sulla radicalità del trattamento. Lo studio ha infine supportato l'assenza di una differenza in termini di radicalità di trattamento tra i pazienti al primo trattamento ed i pazienti già recidivi e la tesi prevalente negli studi effettuati di una correlazione di tale parametro con fattori locali.

L'analisi delle recidive a distanza individua diversi fattori di rischio. In diversi studi precedenti multifocalità del tumore, eziologia virale, valori di AFP, sono tra i fattori più frequentemente correlati ad una più precoce recidiva tumorale. Nello studio di Tateischi (41) valori di AFP > 100 ng/ml e di AFP-L3 > 15% pre e post trattamento di ablazione percutanea sono risultati fattori predittivi indipendenti di recidiva tumorale. Nello studio del gruppo di Barcellona (42) i pazienti con recidiva tumorale lungo il passaggio dell'ago dopo termoablazione RF avevano valore medio di AFP pari a 395 µg/L comparati al valore di 49 µg/L nei pazienti senza recidiva. Multicentricità del tumore ed eziologia virale della cirrosi, unitamente ai valori di AFP sono risultati correlati ad un rischio di recidiva a distanza anche in altri studi, condotti anche sul rischio di recidiva dopo altri tipi di trattamento radicale come la resezione chirurgica o l'alcolizzazione percutanea (16, 43-47). In questo studio i valori di AFP pre-trattamento non sono risultati predittori significativi del rischio di recidiva, verosimilmente in relazione all'alta proporzione di valori di AFP entro i limiti di norma. Il peso della storia di pregressi trattamenti sulla comparsa di recidive non appare invece valutato frequentemente negli studi apparsi in letteratura. Uno studio

relativamente recente (39) lo valuta tra i fattori potenzialmente correlati alla comparsa di recidive a distanza, senza rilevarne un peso statistico. Nella nostra analisi la storia di pregressi trattamenti correla invece con la più precoce comparsa di recidive a distanza. Un potenziale limite di questo risultato è legato all'analisi di pazienti sottoposti anche a trattamenti di chemioembolizzazione, la cui radicalità è discussa, con l'unica condizione della mancata dimostrazione di malattia residua per almeno sei mesi dopo il trattamento. A ciò si aggiunge la natura retrospettiva dello studio e l'assenza di una diagnosi istologica limitata a 12/70 (17.1%) pazienti. E' però vero che la serie di malati esaminata corrisponde alla realtà clinica con cui lo specialista spesso si confronta e che la presenza di una storia di multipli trattamenti andrebbe considerata nel massimizzare lo sforzo di prevenire il rischio di recidiva tumorale. Allo stesso modo diviene importante valutare questo aspetto della storia naturale della malattia del paziente negli studi volti a valutare i risultati dei trattamenti potenzialmente radicali dell'HCC.

Tabella

Tabella 1. Caratteristiche di pazienti e tumori	
Caratteristiche pazienti	Numero pazienti (% pazienti) (numero noduli)
Sesso	
maschi	50 (71.4%)
femmine	20 (28.6%)
Età media (range)	68.26 (43-82) anni
Eziologia cirrosi	
HCV	47 (67.1%) (52)
HBV	9 (12.9%) (11)
alcol	5 (7.1%) (5)
HBV-HCV	3 (4.3%) (4)
HCV-alcol	3 (4.3%) (4)
HBV-alcol	2 (2.9%) (2)
criptogenetica	1 (1.4%) (1)
Severità cirrosi	
Child A Child-Pugh	45 (50)*
Child B Child-Pugh	23 (27)
Child C Child-Pugh	1 (1)
Livelli di AFP**	
≤ 20 ng/ml	35 (40)
21- 200 ng/ml	25 (29)
> 200 ng/ml	8 (8)
Precedenti trattamenti	
nessuno	35 (50%) (40)
resezione chirurgica	8 (11.4%) (8)
PEI	4 (5.7%) (4)
TACE	6 (8.6%) (7)
Più trattamenti (chirurgia + trattamento/i locoreg.)	10 (14.2%) (11)
Più trattamenti (multipli trattamenti locoreg.)	7 (8.5%) (9)
Molteplicità di tumore nel corso dello studio	
pazienti con singolo tumore all'ingresso nello studio	62 (88.6%)*
pazienti con più tumori all'ingresso nello studio	8 (11.4%) (17)
Tumori	79
Diametro (mm)	
Media (range)	21.7 (10-30)
Diagnosi	
istopatologica	12 (15.1%)
clinica	67 (84.9%)

* per un paziente i dati non erano completi per il calcolo completo della classe di Child-Pugh

** nel caso di 2 pazienti non erano disponibili i valori

di AFP

**sono compresi due pazienti con un secondo nodulo oltre al principale risultato displastico all' esame istologico

Tabella 2 Confronto di parametri legati a pazienti e caratteristiche delle lesioni tumorali nelle due popolazioni in studio

	Gruppo 1		Gruppo 2		P (x2)
Caratteristiche	range	Mediana/Media/DS	range	Mediana/Media/DS	
età	43-82	71/67.6/9.5	52-82	71/68.9/7.9	0.663
diagn. HCC- RF	1-6	4/7.3/11.5	15-129	24/32.6/28.9	0.000†
Classe di Child	5-10	6/6/1.2	5-9	5.5/6/1.1	0.857
ALT (IU/L)	17-384	72.5/92.5/75	12-213	67/82.7/52.1	0.824
Bil T (U/L)	0.31-4.60	1.24/1.41/0.89	0.09-2.60	1.0/1.12/0.63	0.130
AFP (ng/mL)	3-1039	25.5/102.8/214.5	2-2958	11/168.4/537.1	0.104
Diam tumori (mm)*	14-30	22/22.7/4.48	10-30	20/20.38/5.26	0.036†
Num tumori/paz*	1-3	1/1.15/0.42	1-2	1/1.1/0.30	0.72
	Numero	%	Numero	%	
Eziologia cirrosi virale	32	91.4%	32	91.4%	1.00
non virale	3	8.6%	3	8.6%	
Eziologia cirrosi HBV	7	20%	7	20%	1.00
non HBV	28	80%	28	80%	
Classe Child-Pugh A	23	65.7%	22	64.7%	1.00
B-C	12	34.3%	12	35.3%	
AFP (ng/mL) ≤ 20	14	41.2%	21	61.8%	0.145
> 20	20	58.9%	13	38.2%	
≤ 100	26	76.5%	28	82.4%	0.765
> 100	8	23.5%	6	17.6%	
≤ 200	29	85.3%	31	91.2%	0.709
> 200	5	14.7%	3	8.8%	
Multifocale no	31	88.6%	31	88.6%	1.000
si	4	11.4%	4	11.4%	
Necrosi completa* si	33	82.5%	30	76.9%	0.586
no	7	17.5%	9	23.1%	
Diametro (mm)* 10-20	13	32.5%	23	59%	0.024†
> 20	27	67.5%	16	41%	

† p con valori < 0.05 (significativi)

*i calcoli sono stati compiuti in questi due casi per singole lesioni tumorali; il confronto fra i due parametri per pazienti conferma nel caso della necrosi completa/incompleta l'assenza di differenze significative tra i due gruppi (p 0.526) ed una differenza significativa nel caso dei diametro (≤ 20 mm/ > 20 mm; p 0.015).

Tabella 3

Differenze in termini di recidiva complessiva di malattia globale (RI), di recidiva a distanza (RID) e recidiva locale (RIL) fra le due popolazioni in studio

	Gr. 1	Gr. 2	P (x2)
RI			
Incidenza (pazienti)	23/35 (65.7%)	28/35 (80%)	0.282 (Fisher)
SLM (media/mediana/range) (mesi)	21.6 (95% CI 14.5-28.7) 15 (95% CI 8.4-21.6) 3-54	13.2 (95% CI 8.6-17.9) 9 (95% CI 5.1 -12.9) 0-45	0.078 (Mantel-Cox)
RID			
Incidenza (pazienti)	16/35 (45.7%)	24/35 (68.6%)	0.090 (Fisher)
SLM (media/mediana/range) (mesi)	27.8 (95% CI 19.3-36.4) 18 (95% CI 14.4-21.6) 3-54	15.5 (95% CI 10-21) 12 (95% CI 8.9-15.0) 0-45	0.023† (Mantel-Cox)
RIL			
Incidenza	(pz.) 10/35 (28.6%) (nod.) 11/40 (27.5%)	(pz.) 8/35 (22.9%) (nod.) 9/39 (23.1%)	0.785 (Fisher) 0.797 (Fisher)
SLM (media/range) (mesi)	(pz.) 34.9 (95% CI 25.5-44.3) (nod.) 35.7 (95% CI 26.8-44.7) 0-54	(pz.) 30.3 (95% CI 21.6-39) (nod.) 29.7 (21.2-38.3) 0-45	0.978 (Mantel- Cox) 0.820 (Mantel- Cox)

SLM: sopravvivenza libera da malattia; RI: recidiva intraepatica; RIL: recidiva intraepatica locale; RID: recidiva intraepatica distale. Relativamente a media e mediana dei valori di sopravvivenza libera da recidiva dopo termoablazione tra parentesi sono espressi gli intervalli di confidenza al 95%

† *p* con valori < 0.05 (significativi)

pz.: analisi effettuata per singoli pazienti; nod.: analisi effettuata per singolo nodulo tumorale

Tabella 4 Analisi univariata dei fattori predittivi di recidiva intraepatica globale (RI), di distale (RID) e locale (RIL) di malattia dopo termoablazione con RF

Parametri analizzati	RI (media non rec/media rec)	<i>p</i>	RID (media non rec/media rec)	<i>P</i>	RIL (media non rec/media rec)	<i>P</i>
età	66.11/69.06	0.127	67.8/68.6	0.525	68.15/67.95	0.848
Diagnosi HCC-RF (mesi)	15.84/21.20	0.128	17.4/21.5	0.184	18.71/18.26	0.649
ALT (IU/L)	68.79/94.66	0.197	63.17/106.28/	0.009†	95.59/94.9	0.485
Bil T (mg/dL)	1.26/1.26	0.751	1.4/1.16	0.313	1.13/1.53	0.046†
AFP (ng/mL)	96.06/150.53	0.687	180.3/104.2	0.618	89.68/230	0.460
	RI (%SLM; media)	<i>p</i>	RID (%SLM; media)	<i>P</i>	RIL (%SLM; media)	<i>P</i>
Eziologia cirrosi virale	16.9	0.438	20.7	0.144	34.8	0.75
non virale	23.4		33.3		31.1	
Eziologia cirrosi HBV	10	0.103	10	0.05	18.8	0.98
non HBV	19.5		24.2		37	
Classe Child- Pugh	20	0.101	24.2	0.152	38.5	0.09
A	12.4		15.4		21.3	
B-C						
AFP (ng/mL)						
≤ 20	15.1	0.571	17.9	0.448	30.4	0.86
> 20	19.9		24.6		35	
≤ 100	18.5	0.300	22.2	0.389	37.4	0.11
> 100	14.9		20.3		24.8	
≤ 200	17.4	0.761	20.8	0.410	36.2	0.39
> 200	20.2		29.7		27.6	
Multifocale						
no	19.3	0.064	24.6	0.012†	35.3	0.90
si	8.5		8.5		15.9	
Necrosi completa						
si	20.3	0.00†	24.2	0.019†	39.7	0.00†
no	6		8.3		7.7	
Diametro (mm)						
10-20	21.6	0.436	24	0.856	42.4	0.33
> 20	14.4		19.3		26.2	

SLM: sopravvivenza libera da malattia; L: recidiva locale; D: recidiva distale

† *p* con valori < 0.05 (significativi)

Relativamente all'analisi dei fattori predittivi di recidiva globale ed a distanza, l'analisi è stata condotta per singolo paziente, considerando per la valutazione di necrosi completa al primo ciclo di trattamento e di diametro tumorale la lesione maggiore nel caso di due o tre lesioni; relativamente alla sopravvivenza libera da recidiva locale sono state considerate le singole lesioni tumorali. L'analisi statistica per le variabili continue (età, mesi tra diagnosi di HCC e termoablazione, valori di AFP, ALT e bilirubina totale) è stata condotta con test di Mann-Whitney. Il confronto delle curve di Kaplan-Meier per le altre variabili è stato condotto mediante log-rank test (Mantel-Cox).

Tabella 5 Analisi multivariata dei fattori di rischio per recidiva intraepatica globale (RI), distale (RID) e locale (RIL) di malattia dopo trattamento di termoablazione con RF

Parametri pazienti/tumori (variabili continue)	media	SLM L+D P (95% CI)	SLM D P (95% CI)	SLM L P (95% CI)
età	68.3	0.409 (0.980- 1.051)	0.746 (0.968- 1.047)	0.062 (0.94- 0.4)
Diagnosi HCC-RF (mesi)	19.7	0.646 (0.987- 1.008)	0.754 (0.986- 1.010)	0.53 (0.97- 1.01)
ALT (IU/L)	87.5	0.056 (1.000- 1.009)	0.004† (1.002-1.011)	0.47 (0.99- 1.00)
Bil. T. (mg/dL)	1.3	0.744 (0.717- 1.594)	0.482 (0.503- 1.384)	0.36 (1.03- 2.84)
AFP (ng/mL)	135.6	0.289 (1.000- 1.001)	0.939 (0.999- 1.001)	0.06 (1.00- 1.00)
Diametro tumore (mm)	21.5	0.89 (0.94- 1.04)	0.65 (0.93- 1.04)	0.57 (0.93- 1.12)
Parametri pazienti/tumori (variabili categoriche)	numero	SLM L+D P (95% CI)	SLM D P (95% CI)	SLM L P (95% CI)
Gruppo (1/2)	35/35	0.0098 (0.917-2.811)	0.034 † (1.055-3.851)	0.979 (0.399- 2.572)
Eziologia (non virale/virale)	6/64	0.466 (0.480- 4.971)	0.195 (0.510- 27.131)	0.732 (0.177- 3.380)
Eziologia (non HBV/HBV)	56/14	0.128 (0.800- 3.327)	0.068 (0.952- 4.060)	0.697 (0.366- 4.494)
classe Child-Pugh A/B-C	45/24	0.123 (0.883- 2.827)	0.176 (0.816- 3.038)	0.292 (0.641- 4.387)
AFP (ng/mL; ≤ 20/> 20)	35/33	0.591 (0.486- 1.509)	0.471 (0.417- 1.498)	0.964 (0.394- 2.652)
AFP (ng/mL; ≤ 100/> 100)	54/14	0.330 (0.703- 2.850)	0.413 (0.634- 3.034)	0.307 (0.582- 5.586)
AFP (ng/mL; ≤ 200/> 200)	60/8	0.772 (0.344- 2.009)	0.434 (0.191- 2.038)	0.379 (0.502- 6.120)
Tumore multifocale (no/si)	62/8	0.086 (0.99- 4.183)	0.021† (1.148- 5.499)	0.699 (0.088- 5.095)
Necrosi (incompl/compl)	16/63	0.000† (0.17- 0.57)	0.004† (0.19.0.71)	0.000†(0.049- 0.35)
Diametro (< 20 mm/> 20 mm)	36/43	0.60 (0.68- 1.92)	0.96 (0.56- 1.74)	0.34 (0.61- 3.94)

† p con valori < 0.05 (significativi)

L'analisi è stata condotta con regressione secondo Cox. Relativamente all'analisi dei fattori predittivi di recidiva globale ed a distanza, l'analisi è stata condotta per singolo paziente, considerando per la valutazione di necrosi completa al primo ciclo di trattamento e di diametro tumorale la lesione maggiore nel caso di due o tre lesioni; relativamente alla sopravvivenza libera da recidiva locale sono state considerate le singole lesioni tumorali.

Figure



Figura 1. Il trattamento di termoablazione con radiofrequenze viene eseguita introducendo l'ago-elettrodo per via percutanea sotto guida ecografica.

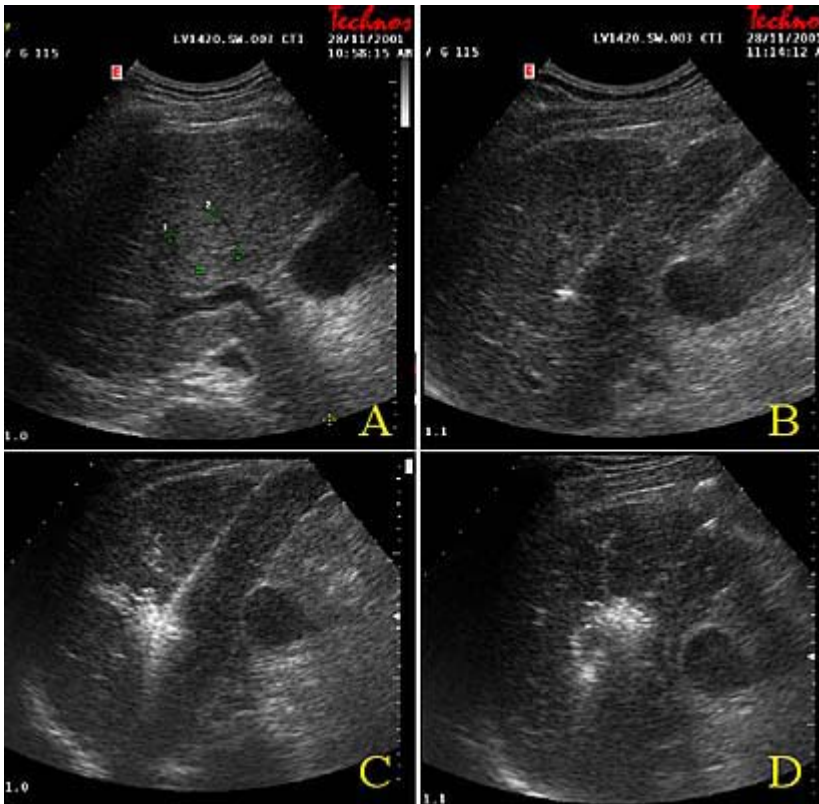


Figura 2. Trattamento di termoablazione di piccolo nodulo di HCC del lobo destro epatico. Una volta identificata la lesione da trattare (A), l'ago-elettrodo viene inserito al suo interno sotto guida ecografica (B) e si attiva successivamente il generatore di radiofrequenze: durante il trattamento i fenomeni di vaporizzazione associati all'effetto termico determinano la formazione di un'area iperecogena (C) che si estende progressivamente a tutto il nodulo.

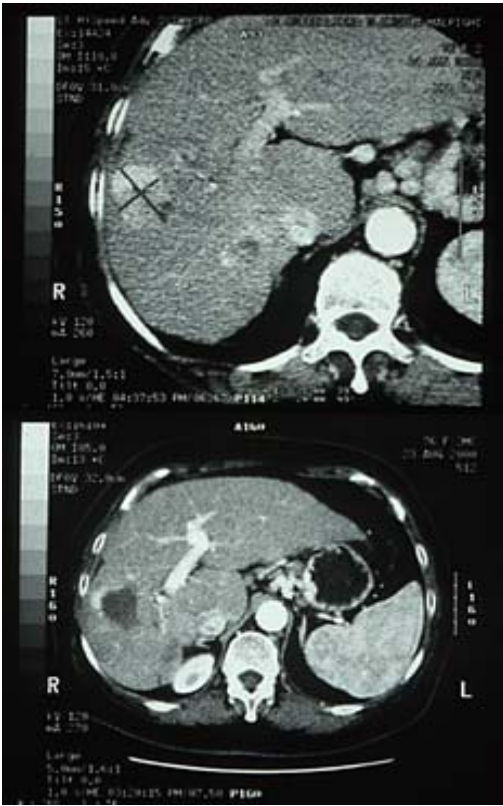


Figura 3. L'efficacia del trattamento può essere verificata mediante la TC spirale. Nell'immagine riportata in alto, il nodulo di epatocarcinoma appare iperintenso in fase arteriosa. Dopo il trattamento di termoablazione con radiofrequenze si osserva l'assenza di *enhancement* del contrasto, che corrisponde all'area di necrosi, con la persistenza di una porzione di attività residua periferica.

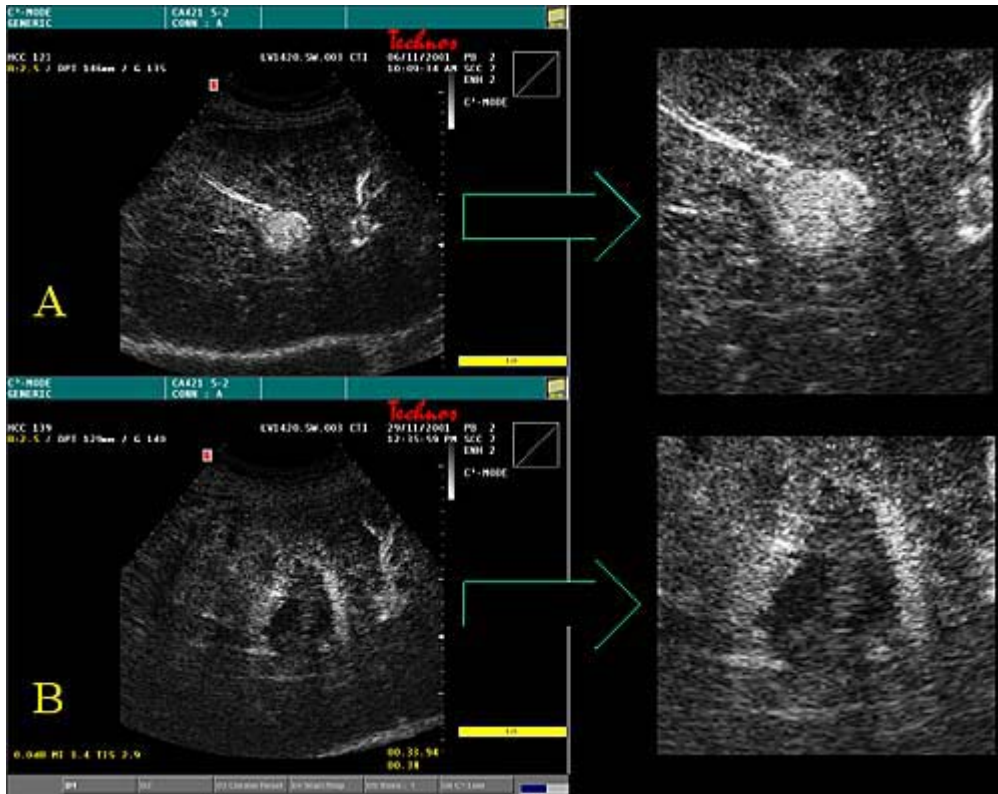
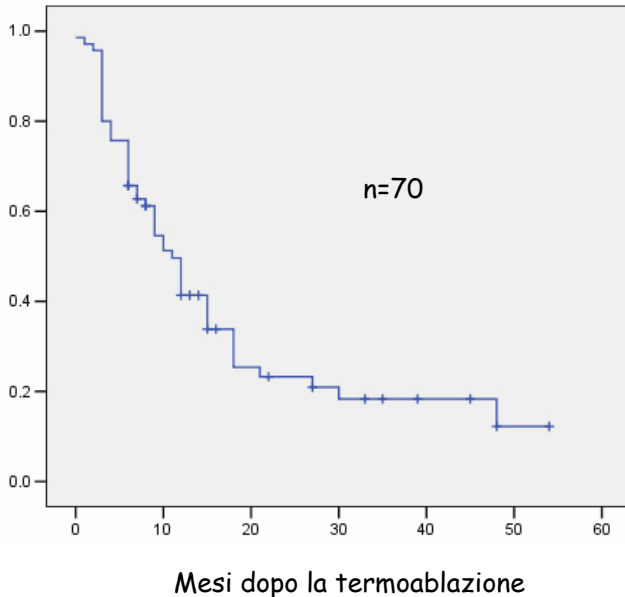


Figura 4. L'ecografia con mezzo di contrasto permette di identificare il pattern microvascolare della lesione tumorale. Prima del trattamento il nodulo di epatocarcinoma appare tipicamente iperecogeno in fase arteriosa, per l'assunzione precoce del mezzo di contrasto (A). Dopo 24 ore dal trattamento, la necrosi determina una netta ipoecogenicità del nodulo in fase arteriosa, contornato da un cerchio iperecogeno che corrisponde all'iperemia reattiva del tessuto peritumorale (B).

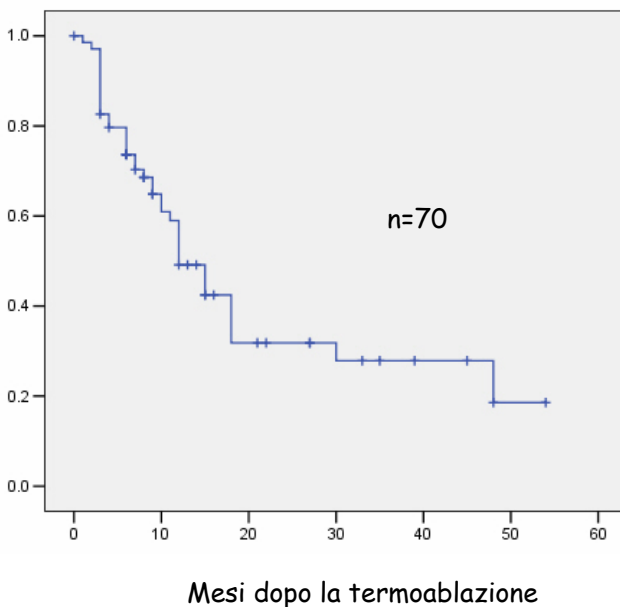
Figura 5 Curva di Kaplan Meyer di sopravvivenza di recidiva intraepatica (RI) (a) e recidiva distale (RID) (b) nella popolazione complessiva di 70 pazienti

Probabilità di sopravvivenza libera da recidiva di malattia (%)



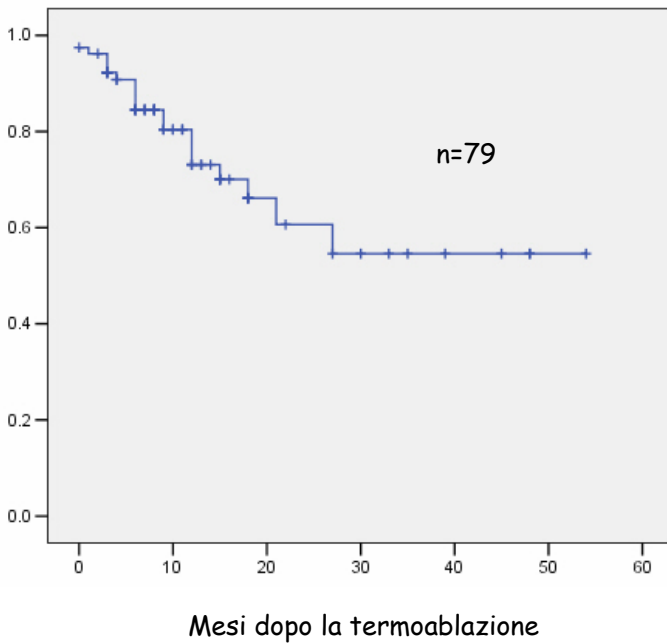
(a) Stime con curva di Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza complessiva libera da malattia. La sopravvivenza media libera da malattia è pari a 18 mesi (CI 95%: 13.2-22.3).

Probabilità di sopravvivenza libera da recidiva distale di malattia (%)



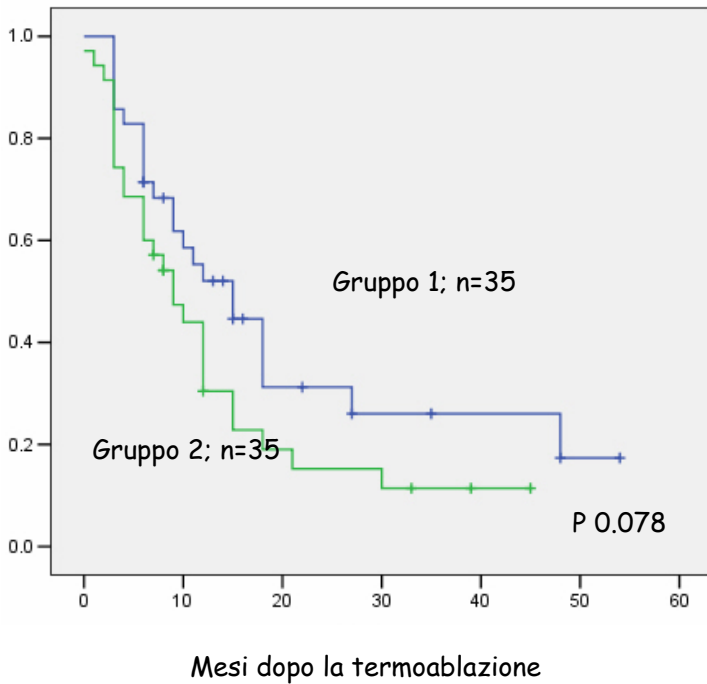
(b) Stime con curva di Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da recidiva distale. La sopravvivenza media libera da malattia è pari a 22 mesi (CI 95%: 16.5-27.5)

Probabilità di sopravvivenza libera da recidiva locale di malattia (%)

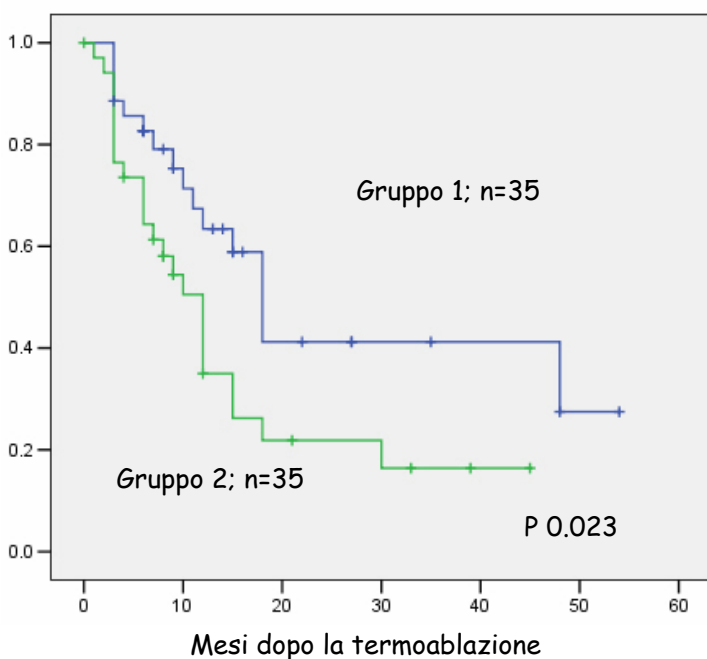


(c) Stime con curve di Kaplan-Meier della probabilità per le singole lesioni tumorali di persistenza libera da ripresa locale di malattia. Tutte le recidive locali si sono verificate entro i primi 27 mesi di follow up, la metà dei casi nei primi sei mesi dal trattamento.

Figura 6. Curve di Kaplan Meier di sopravvivenza libera da recidiva intraepatica (RI) (a), da recidiva locale (RIL) (b) e da recidiva distale (RID) (c) in pazienti al primo trattamento (Gruppo 1) o già trattati (Gruppo 2).



(a) Curve di Kaplan-Meier per la stima della probabilità di sopravvivenza libera da recidiva intraepatica (RI) nei due gruppi della popolazione. Il tempo medio di sopravvivenza è risultato pari a 21.6 mesi (CI 95% 14.5-28.7) per il Gruppo 1 e 13.3 mesi (CI 95% 8.6-18) per il gruppo 2. La differenza fra le curve dei due gruppi valutata con test log-rank (Mantel-Cox) è risultata non significativa (p=0.078).



(b) Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da recidiva intraepatica distale (RID) nei due gruppi della popolazione. Il tempo medio di sopravvivenza è risultato pari a 27.8 mesi (CI 95% 19.3-39.4) nel gruppo 1 e pari a 15.5 mesi (CI 95% 16.5-27.6) nel gruppo 2. La differenza fra le curve dei due gruppi valutata con test log-rank (Mantel-Cox) è risultata significativa ($p=0.023$).

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-56
2. Colombo M. Risk groups and preventive strategies. In: Berr F, Bruix J, Hauss J, Wands J, Wittekind Ch, eds. "Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management". *Kluwer Academic Publishers BV and Falk Foundation*. Dordrecht, 2003: 67-74
3. Burno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-8
4. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80
5. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30
7. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24
8. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patients survival. *Hepatology* 1992;16:132-7

9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-8
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9
11. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, Hachemanne S, Blanc P, Domergue J, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26: 1274-1280
12. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bassi AM, Moretti M, Di Giulio M, Marchi S, Uliana M, Della Capanna S, Lencioni M, Bartolozzi C. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997;7:514-9
13. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998; 227:424-432
14. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322
15. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;39:1434-40
16. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000 ;356:802-7
17. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular

carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan Hepatology 2000;32:1224-9

18. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001; 33:1394-1403

19. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001;33:1080-1086

18. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. Ann Surg 2002;235:373-382

19. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228:235-40

20. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. Radiology 2005; 234:961-7

21. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, Tong MJ, Amado RG, Busuttil RW. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. Radiology. 2005;234:954-60

22. Camma C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, Alizzi S, Sciarrino E, Virdone R, Pardo S, Di Bona D, Licata A, Latteri F, Cabibbo G, Montalto G, Latteri MA, Nicoli N, Craxi A; Unita Interdipartimentale Neoplasie Epatiche (U.I.N.E) Group. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with

radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. *J Hepatol* 2005;42:535-40

23. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. 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;54:1151-6

24. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Yoo BC. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol.* 2006 Nov 9;

25. Lu MD, Yin XY, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Kuang M, Zheng YL. Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Br J Surg* 2005;92:1393-8

26. Schindera ST, Nelson RC, DeLong DM, Clary B. Intrahepatic tumor recurrence after partial hepatectomy: value of percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1631-7

27. Taura K, Ikai I, Hatano E, Fujii H, Uyama N, Shimahara Y. Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. *Ann Surg.* 2006;244:265-73

28. Yang W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Gao W, Wang YB, Huo L, Zhang XP, Xing BC. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:S275-83

29. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, Covino M, Ravaioli M, Fagioli S, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation:

Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl.* 2005 Sep;11(9):1117-26

30. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, Altrabulsi B, Jennings LW, Ueno T, Chinnakotla S, Dawson S 3rd, Randall HB, Levy MF, Onaca N, Sanchez EQ, Orr D, Klintmalm GB. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. *Clin Transplant.* 2006;20:695-705

31. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, Bru C, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-60

32. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995 ;22:983-93

33. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36

34. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais D, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, Rhim H, Silverman SG; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:765-78

35. Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, Uehara T, Hiasa Y, Kumano S, Tanaka H, Michitaka K, Horiike N, Mochizuki T, Onji M. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int* 2006;26:1241-7

36. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan JP, Rhim H, Silverman SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-

guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003;228:335-45

37. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, Tong MJ, Amado RG, Busuttill RW. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234:954-60

38. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005;242:158-71

39. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*. 2006;59:432-41

40. Harrison LE, Koneru B, Baramipour P, Fisher A, Barone A, Wilson D, Dela Torre A, Cho KC, Contractor D, Korogodsky M. Locoregional recurrences are frequent after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:759-64

41. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T, Omata M. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006;44:1518-27

42. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C, Sole M, Rodes J, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-9

43. Pompili M, Rapaccini GL, de Luca F, Caturelli E, Astone A, Siena DA, Villani MR, Grattagliano A, Cedrone A, Gasbarrini G. Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1997;79:1501-8

44. Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, Uchihara M, Kanazawa N, Itakura J, Himeno Y, Miyake S, Sakai T, Enomoto N. Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation. *Cancer* 2001;91:949-56
45. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, Yano M. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol.* 2000;32:269-78
46. Ramacciato G, Mercantini P, Nigri GR, Ravaioli M, Causero N, Di Benedetto F, Masetti M, Grazi GL, Ziparo V, Ercolani G, Pinna AD. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 2006;53:898-903
47. Yamanaka Y, Shiraki K, Miyashita K, Inoue T, Kawakita T, Yamaguchi Y, Saitou Y, Yamamoto N, Nakano T, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K. Risk factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C *World J Gastroenterol* 2005;11:2174-8