

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
“ SAPIENZA ”**



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA “PIETRO VALDONI”
DOTTORATO DI RICERCA IN CHIRURGIA
XXIV CICLO**

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. ANTONIO BOLOGNESE

***Ablazione mediante radiofrequenza e microwave dei
tumori primitivi del fegato: comparazione dei risultati e
degli accessi
(percutaneo, laparoscopico ed open)***

TUTOR

Chiar.mo Prof Adriano Tocchi

DOTTORANDA

Dott.ssa Diletta Cassini

CORRELATORE

Dott. Gianandrea Baldazzi

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta l'ottava neoplasia più frequente nel mondo, responsabile di circa 500.000 decessi ogni anno risultando così la quarta neoplasia in ordine di mortalità. Esso costituisce il 4,6% di tutte le neoplasie, ponendosi al quinto posto per frequenza nel sesso maschile (6,3%) e all'ottavo in quello femminile (2,7%). La sua incidenza, prevalenza, età di comparsa e prognosi variano nelle diverse razze e aree geografiche, riflettendo le differenze di modalità, frequenza e tempo di esposizione al fattore di rischio maggiormente individuato e rappresentato dalla cirrosi (etilismo e infezione cronica da HCV e HBV). Nonostante una distribuzione geografica ubiquitaria, infatti, i paesi Occidentali riconoscono rispetto alle altre aree una minore incidenza del tumore, ciò in relazione ad una più contenuta diffusione delle epatiti virali. L'incidenza mondiale media, in continuo aumento, risulta di 530.000 nuovi casi per anno, l'85% dei quali localizzati nei Paesi ad alta prevalenza di infezione cronica da HBV, come Africa Subsahariana, Asia, Cina e Giappone. Gli individui di razza bianca risultano colpiti da HCC con una frequenza 2-3 volte inferiore rispetto a quelli afro-americani, a loro volta affetti con un frequenza 2-4 volte inferiore rispetto agli asiatici. ⁽¹⁾

Il sesso maschile presenta una incidenza 3-8 volte maggiore rispetto a quello femminile in cui si evidenzia, peraltro, una prognosi migliore. La spiegazione di tale fenomeno sarebbe attribuibile a fenomeni mutazionali che si verificano in corso di cirrosi HBV-relata a carico dei recettori estrogenici in grado di conferire maggiore aggressività biologica alla neoplasia. Tali mutazioni, ovviamente non sesso-dipendenti, risultano comunque più frequenti nel sesso maschile poiché maggiormente colpito dall'infezione da HBV. ⁽²⁻³⁾

FATTORI DI RISCHIO

L'epatocarcinoma può insorgere sia nel contesto di un fegato definito sano che in fase di evoluzione cirrogena. Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'HCC su fegato sano risulta del 10%, raggiungendo valori del 50% nei paesi in via di sviluppo. Tale discrepanza appare attribuibile

principalmente alla distribuzione mondiale dell'epatite B. Il virus, infatti, possiede un duplice potenziale oncogenico che agisce sia in modo indiretto inducendo la cirrosi che diretto attraverso la sua proteina X. ⁽⁴⁾

Il virus dell'epatite C costituisce il 50-90% delle cause di HCC nei paesi industrializzati, e il 10-20% in quelli in via di sviluppo. La sua prevalenza, in aumento rispetto a quella dell'HBV per la mancanza di una profilassi vaccinica, sembra giustificare tali percentuali.

Indipendentemente se a genesi virale, idiopatica o alcolica, la cirrosi rappresenta certamente il principale fattore di rischio dell'HCC che, infatti, insorge nel 95% dei casi su di un fegato affetto da epatopatia cronica. La progressiva e incessante fase di necrosi-rigenerazione del parenchima costituisce difatti un terreno fertile per eventi carcinogenetici. La causa della cirrosi costituisce, anch'essa, un fattore condizionante il rischio di tumore. In genere, le cirrosi virali mostrano maggior incidenza di tumore rispetto a quelle autoimmunitarie e idiopatiche. ^(3,4)

QUADRO CLINICO

La presentazione clinica dell'HCC è strettamente dipendente dalla patologia epatica di base. Complessivamente la frequenza dei sintomi alla diagnosi è scesa negli ultimi 20 anni dal 65% al 40% ⁽⁵⁾. Nel caso dell' HCC su fegato cirrotico, la neoplasia spesso è asintomatica, costituendo un riscontro radiologico e/o laboratoristico occasionale durante il follow-up epatologico. In circa il 10% dei casi tuttavia si presenta con i segni e sintomi dello scompenso epatico: ittero colestatico, ascite refrattaria alla terapia diuretica, encefalopatia porto-sistemica progressiva, emorragia digestiva, insufficienza renale funzionale. Nel paziente con fegato sano invece la neoplasia è quasi sempre asintomatica e l'insorgenza di disturbi clinici coincide sovente con un ritardo di diagnosi. Quando presenti, i sintomo più frequente sono rappresentati da astenia, dimagrimento, dolore addominale e ittero ostruttivo.

Le modalità attraverso cui la neoplasia può coinvolgere le vie biliari e rendersi quindi clinicamente evidente sono rappresentate da. ⁽⁶⁾ :

- Ostruzione benigna (bile, pus) o maligna. Questi casi si presentano con ittero progressivo a impronta colestatica, associato ad elevati livelli di a-FP e colangiti intraepatiche ricorrenti.
- Emobilia.
- Compressione tumorale ab estrinseco. Rappresenta il meccanismo patogenetico dell'ittero colestatico da HCC insorto su fegato sano. Meno frequente nell'HCC su fegato cirrotico ove l'ittero, quando presente può essere sostenuto da altre cause.
- Infiltrazione tumorale diffusa.

L'ittero, quando direttamente correlato all'epatocarcinoma, è un indice prognostico assai negativo con ratei di sopravvivenza media compresi tra 5 e 70 mesi.⁽⁷⁾ Tuttavia l'ittero da insufficienza epatica è associato ad una prognosi peggiore ; inoltre l'ittero da HCC pur costituendo una controindicazione alla resezione epatica a scopo curativo, è una indicazione ai trattamenti palliativi (resezioni epatiche minori, chemioembolizzazione transarteriosa, drenaggio biliare esterno). Nel paziente cirrotico la refrattarietà al trattamento medico conservativo della ascite, prima controllata efficacemente con diuretici, è un altro segno sospetto di epatocarcinoma: in questo caso bisogna sospettare una trombosi della vena porta, la quale può essere benigna (trombo piastrinico) o neoplastica. Anche in questo caso è estremamente difficile dirimere la natura del trombo: l'esame con la migliore specificità è la agobiopsia, che tuttavia è di estrema difficoltà. Spesso concomita anche iperpiressia. L'aumento ulteriore alla già elevata pressione portale che deriva dalla invasione tumorale è responsabile dell'aumento della produzione di ascite, ma anche dell'aumento del rischio di sanguinamento dalle varici esofagee e/o gastriche. L'invasione neoplastica della vena porta è una controindicazione assoluta al trattamento chirurgico sia resettivo che trapiantologico; la trombosi piastrinica costituisce anch'essa una controindicazione al trattamento resettivo, mentre può essere comunque gestita nel caso del trapianto epatico; in questo caso infatti si può optare per 2 possibilità: la rimozione intraoperatoria del trombo con lavaggio eparinico e continuazione della terapia anticoagulante nel post-operatorio, o la emitrasposizione cavale; quest'ultima è stata proposta

L'epatocarcinoma è una neoplasia che raramente metastatizza in sede extraepatica viscerale e

linfatica. Le metastasi intraepatiche invece sono frequenti e si presentano soprattutto nelle neoplasie superiori ai 2 cm di diametro sottoforma di noduli satelliti adiacenti alla neoplasia primitiva; tuttavia anche noduli inferiori ai 2 cm possono dare queste metastasi intraepatiche e questo rappresenta il razionale per raggiungere un margine di necrosi di almeno 1 cm di spessore attorno al nodulo quando si praticano trattamenti ablativi percutanei. Le metastasi extraepatiche si localizzano soprattutto a polmoni (sede più frequente), linfonodi, ghiandole surrenaliche, reni, ossa (cranio compreso), peritoneo. Le metastasi linfonodali da HCC sono abbastanza rare: l'unica modalità di diagnosi è l'esame istologico dei linfonodi asportati in corso di intervento chirurgico. I linfonodi che possono essere interessati sono quelli dell'ilo epatico, i retroperitoneali paraaortici, paracavali e interaortocavali, quelli del tripode celiaco e quelli all'origine della arteria mesenterica ⁽⁶⁻⁷⁾ .

DIAGNOSI

Il problema diagnostico che si pone in un fegato cirrotico è distinguere i noduli di epatocarcinoma con altre lesioni nodulari: noduli macrorigenerativi, noduli displastici a basso e ad alto grado; anche gli emangiomi atipici possono simulare un HCC. Di solito i noduli macrorigenerativi e i noduli displastici a basso grado hanno un diametro medio inferiore a 5 cm, e un rischio degenerativo marginale; al contrario ben 1/3 dei noduli displastici ad alto grado degenerano nella loro storia naturale. I noduli neoplastici di HCC sono più frequentemente unifocali (40-80%): la multicentricità può essere espressione di metastasi intraepatiche o di ricorrenze sincrone ⁽⁶⁾ . Le lesioni nodulari con diametro inferiore a 1 cm hanno una probabilità di essere maligne del 50%; la possibilità di diagnosticare una neoplasia a questo stadio tuttavia è estremamente difficile, e questo per 2 motivi:

- 1) le moderne metodiche diagnostiche radiologiche hanno una sensibilità massima pari a 1-2 cm; l'esame migliore per diagnosticare tale lesioni è la angioRM;
- 2) è difficile centrare una lesione così piccola per via percutanea con un ago da biopsia sotto guida ecografica. Per tale motivo, di fronte ad un nodulo < 1 cm l'iter diagnostico consiste nel valutare l'evoluzione nel tempo della lesione, ripetendo ecografia e a-FP ogni 3 mesi.

Per i noduli di 1-2 cm di diametro la metodica più sensibile si è dimostrata ancora la angio-RM; tuttavia, degli HCC < 2 cm, circa il 20-30% rimane non diagnosticato . In questi casi è indicata l'esecuzione della agobiopsia percutanea (FNAB): questa ha una frequenza di falsi positivi del 30-40%, per cui, nel caso in cui risulti negativa, non si può escludere la diagnosi di HCC. Si ricorre allora a delle metodiche non invasive, quali la TC o la RM o la angiografia, che peraltro costituiscono le procedure di scelta per i noduli > 2 cm. ⁽⁸⁻⁹⁾

L'a-FP è oggi utilizzata con questi scopi:

- 1) screening per HCC dei pazienti cirrotici;
- 2) follow up dopo trattamenti curativi o palliativi per HCC;
- 3) fattore prognostico integrato in vari sistemi di staging.

La sensibilità e la specificità assolute di questo marker sierico sono tali che non ne permettono un uso diagnostico se non in una popolazione a rischio (cirrotici). In particolare, la sua specificità è dose-dipendente: infatti aumenta notevolmente per valori di a-FP superiori a 400 ng/mL. Nella tabella IV sono riportate altre condizioni cliniche associate con un aumento del marker.

Il valore considerato normale è < 5 ng/mL; i suoi livelli correlano con alcune caratteristiche della neoplasia: dimensioni, staging, grading, istotipo. Esistono varie metodiche di imaging per lo studio dell'epatocarcinoma: ecografia, TC con mezzo di contrasto, angio-TC, lipiodol-TC, angio-porto-TC, RM con mezzo di contrasto, angio-RM, angiografia. Attualmente il gold standard diagnostico è rappresentato dalla TC con mezzo di contrasto e dalla RM, le quali possiedono una accuratezza diagnostica superiore all'80%. In particolare la angio-RM si è dimostrata la metodica più affidabile nella diagnosi dell' HCC con diametro < 2 cm.

L'ecografia è una metodica semplice e poco costosa, con una specificità e sensibilità tuttavia basse: la sua applicazione clinica infatti consiste nello screening per HCC (ecografia semplice) e nella guida per l'esecuzione di procedure biotiche e terapie ablative locali percutanee. La sua sensibilità è molto buona per noduli con diametro > 3 cm, mentre si riduce notevolmente per noduli più piccoli

L'esame doppler applicato all'ecografia è in grado di dimostrare la ipervascolarizzazione del nodulo, aumentando così la specificità della metodica semplice: in questo modo, segni ecografici di ipervascolarizzazione, associati ad una α FP > 400 ng/mL risultano diagnostici di HCC.

Un'altra importante applicazione è la ecografia intraoperatoria: grazie alla possibilità di utilizzare sonde ad una frequenza (7-12 Hz) maggiore rispetto a quello che si usano per via percutanea, la sensibilità diagnostica della metodica aumenta fino al 90-95%. A causa della sua invasività, essa non è però proponibile né come metodica di screening né come metodica diagnostica, ma rappresenta un momento diagnostico intraoperatorio durante interventi resettivi o ablativi. La TC è diventata negli ultimi anni una metodica fondamentale nella diagnostica dell'HCC; essa può essere eseguita in varie modalità, con indicazioni differenti nei diversi casi. Complessivamente la TC viene impiegata con queste finalità:

1-diagnosi di HCC con diametro > 2 cm, o di HCC con diametro di 1-2 cm con FNAB negativa o dubbia;

2-stadiazione preoperatoria;

3-valutazione degli effetti delle terapie per l'HCC.

La RM con mezzo di contrasto magnetico e la angio-RM sono altre due metodiche oggi fondamentali; esse costituiscono, insieme alla TC spirale, il gold standard per la diagnosi di HCC. Per il loro alto costo e il maggior tempo di esecuzione, oggi vengono eseguite nei casi di HCC piccoli in cui la biopsia e la TC spirale non siano risultate dirimenti. La sensibilità e la specificità sono estremamente alte, arrivando a valori rispettivamente di 100 e 92%..⁽⁸⁾ Le indicazioni al loro utilizzo sono:

1-distinzione tra piccoli HCC, noduli rigenerativi, angiomi e metastasi epatiche;

2-ricerca della capsula tumorale (importante fattore prognostico): è l'esame con la maggior accuratezza diagnostica.

La angiografia epatica è un esame che ha una notevole importanza nel trattamento dell'HCC (TACE); tuttavia dal punto di vista diagnostico è stata rimpiazzata in buona parte da TC e RM. Le attuali indicazioni nello studio dell'HCC sono:

1-diagnosi di HCC;

2-trattamento anti-neoplastico;

3-valutazione della invasione della vena porta e delle vene epatiche;

4-studio dell'anatomia arteriosa epatica, ai fini di un trattamento chirurgico (trapianto, resezione).

La FNAB pur rappresentando una indagine invasiva (sono stati descritti rari casi di emoperitoneo e seeding neoplastico), fornisce delle informazioni aggiuntive rispetto alla diagnosi non invasiva: grading, istotipo, segni di invasione linfovaskolare, parenchima epatico adiacente. Presenta una accuratezza diagnostica variabile dall' 80 al 95%. Essa risulta l'esame di scelta nei noduli di 1-2 cm di diametro con α FP < 400 ng/mL. Al contrario, nelle grosse lesioni neoplastiche, il principale problema è la presenza di aree necrotiche che rendono vano ogni tentativo bioptico.

L'esame citologico, pur avendo una accuratezza diagnostica paragonabile a quella della istologia, presenta uno svantaggio importante: essa valuta solamente le anomalie cellulari (mitosi, alterazioni del rapporto nucleo/citoplasma) della neoplasia, mentre si perde l'informazione della organizzazione citoarchitetturale e dello stroma circostante; tutti e tre i gradi di differenziazione dell'HCC sono caratterizzati da anomalie di organizzazione strutturale (lamine epatocitarie in > 3 strati, stroma scarso, ricca rete vascolare), mentre le anomalie cellulari sono presenti solo nelle neoplasie meno differenziate: di conseguenza la citologia difficilmente pone con sicurezza la diagnosi di HCC ben differenziato (G1).⁽⁹⁻¹⁰⁾

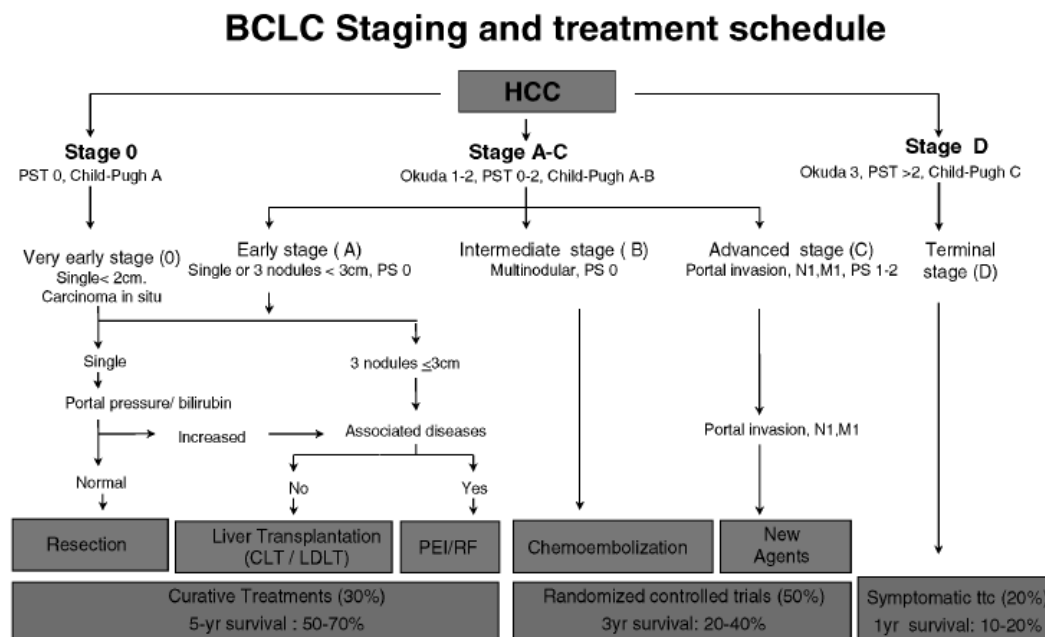
IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BCLC

Nel nostro centro è stato utilizzato come sistema di classificazione dei noduli a rischio il sistema sec i criteri di Barcellona "BCLC".⁽¹¹⁾

Il limite generale di tutti i sistemi prognostici integrati è la loro scarsa abilità nell'identificare i pazienti con la prognosi migliore. Questo limite sembra superato dal sistema BCLC, proposto per la

prima volta nel 1999 ⁽¹²⁾, che è stato originariamente creato come un vero e proprio algoritmo diagnostico e successivamente perfezionato in algoritmo terapeutico ⁽¹³⁾ (Figura 1)

Fig.1. Sistema di classificazione BCLC ed algoritmo terapeutico



Questo sistema prende in considerazione tutti i principali parametri prognostici dei pazienti con HCC:

- 1) caratteristiche della neoplasia: numero delle lesioni (singolo, < 3, multinodulare), dimensioni (</> 5 cm se singolo, </> 3 cm se multiplo e con < 3 noduli), invasione vascolare e metastasi a distanza.
- 2) funzionalità epatica residua: classe Child-Pugh, bilirubina totale, ipertensione portale. Come precedentemente ricordato, la presenza di ipertensione portale e i livelli di bilirubina sono dei parametri fondamentali per identificare i pazienti con prognosi migliore. In Giappone, un metodo alternativo utilizzato a questo scopo è il calcolo della clearance del verde di indocianina a 15 minuti (ottimale se < 20%).
- 3) sintomatologia correlata alla neoplasia: questa viene valutata attraverso il performance status, che a sua volta identifica 5 livelli possibili (da 0 a 4).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Le opzioni terapeutiche per HCC sono numerose; esse costituiscono uno dei principali fattori prognostici, soprattutto per le neoplasie negli stadi precoci. Tali provvedimenti terapeutici sono distinti in curativi (resezione epatica, trapianto epatico, ablazione attraverso radiofrequenza e alcoolizzazione percutanea), palliativi (TACE, chemioterapia sistemica) e sintomatici. Per definizione, un trattamento è definito curativo quando si raggiunge una sopravvivenza libera da malattia di almeno 5 anni; palliativo quando aumenta la sopravvivenza del paziente senza modificarne l'esito comunque infausto. Nel caso dell' HCC invece tali concetti sono necessariamente diversi, a causa della cirrosi di base che limita la sopravvivenza ad un limite massimo. Dunque nei pazienti cirrotici si parla di trattamento curativo quando la lesione neoplastica risponde in modo completo e non va a peggiorare quella che è la sopravvivenza massima stimata del paziente.⁽¹⁰⁾ Per trattamento palliativo invece si intende un trattamento per il quale la risposta è parziale e che permette di migliorare la prognosi correlata all'HCC di poco e non in tutti i pazienti.

La resezione chirurgica del nodulo neoplastico rappresenta oggi il gold standard terapeutico, in quanto fornisce i migliori risultati in termini di sopravvivenza. Tuttavia i pazienti che possono essere resecati sono una minoranza, in quanto spesso la diagnosi di HCC avviene in stadi di malattia neoplastica troppo avanzati, o perché la funzionalità epatica non lo permette. Da ciò deriva il grande ruolo affidato alla sorveglianza e alla diagnosi precoce dell'HCC. Attualmente le indicazioni alla resezione epatica utilizzate sono le seguenti ⁽¹³⁾:

1) nodulo singolo, oppure multiplo ma in uno o due segmenti contigui, con diametro < 3 cm (per HCC su cirrosi): in pratica, il limite massimo di parenchima epatico resecabile è il 15% per fegati cirrotici e l'80-85% per fegati sani.

2) classe Child Pugh A.

La entità della ipertensione portale (IPP) e i livelli della bilirubina totale sembrano essere strettamente correlati con la prognosi post-resezione; in particolare la sopravvivenza si riduce del

20% passando da una ipertensione normale/minima ad una clinicamente rilevante (gradiente pressorio venoso epatico > 10%). Lo stesso vale per la bilirubinemia totale. Il limite principale riconosciuto alla resezione chirurgica è la recidiva di HCC sul fegato residuo che arriva fino al 70-90% a 5 anni: alcuni noduli sono dovuti alla ripresa di malattia, mentre altri in realtà sono delle ricorrenze. ⁽⁶⁾ Nonostante ciò, tra tutti i trattamenti curativi, la resezione si è dimostrato quello con i migliori risultati .

L'epatocarcinoma rappresenta l'unica neoplasia maligna per la quale esiste indicazione al trapianto, e questo grazie alla sua relativa bassa malignità. Il trapianto ortotopico di fegato rappresenta una valida alternativa per il trattamento curativo dell'epatocarcinoma. Le indicazioni attuali, proposte da Mazzaferro et al. nel 1996 ⁽¹⁴⁾, sono le seguenti:

- 1) 1 nodo < 5 cm;
- 2) 3 nodi < 3 cm.

E' evidente come vengono considerati solamente le dimensioni e il numero di noduli (e l'età del paziente) nella indicazione al trapianto, senza considerare altre variabili morfologiche e istopatologiche: questi criteri non danno informazioni precise sulla aggressività della neoplasia, che, in definitiva, rappresenta il vero indice predittivo di ricorrenza. I candidati al trapianto sono generalmente pazienti cirrotici in classe Child-Pugh B o C. Il principale fattore limitante la sopravvivenza è la ricorrenza di malattia, che comunque si attesta attorno al 5 % in pazienti correttamente selezionati. Un fattore fondamentale che si deve tenere in considerazione nei candidati ad OLTx per HCC è il tempo di attesa in lista: infatti se il tempo è superiore ai 6 mesi e il paziente non viene sottoposto ad alcun trattamento per ridurre la progressione di malattia neoplastica, la sopravvivenza globale scende drasticamente dal normale 70%: si rende quindi necessario eseguire dei trattamenti quali ablazioni percutanee, resezioni di minima o TACE. Un'altra interessante possibilità per ovviare a questo problema è il trapianto epatico da donatore vivente (LDLTx).⁽¹⁴⁾ I migliori risultati in termini di ricorrenza di malattia, e la sopravvivenza sostanzialmente sovrapponibile a quella dopo resezione epatica, rendono il trapianto epatico il

trattamento di scelta per pazienti con HCC in stadio precoce insorti su cirrosi: infatti con questo trattamento vengono curativi contemporaneamente la cirrosi e la neoplasia.

TRATTAMENTO NON CHIRURGICO

Sebbene la resezione chirurgica insieme al trapianto di fegato siano considerati trattamento di prima scelta, nella pratica clinica circa il 10-25% dei pazienti con HCC possono giovare di una terapia radicale. La eventualità di un trattamento radicale, quale appunto la resezione epatica, risulta infatti fortemente condizionata da molteplici fattori, rappresentati dalla età e stato generale del paziente (ASA score), dalla sede e numero delle lesioni epatiche, dal grado di estensione locale della malattia e dalla funzionalità epatica, ciò in particolare nei pazienti affetti da HCC insorto su fegato cirrotico.⁽¹¹⁾ Proprio per questo motivo fin dalla metà degli anni ottanta si è iniziato a sperimentare nuove tecniche palliative e mini-invasive in grado di bloccare la crescita tumorale. Tra le molte metodiche in commercio, oggetto della nostra ricerca sono state la radiofrequenza e le microonde.

- RADIOFREQUENZA

Per quanto riguarda la metodica della radiofrequenza la sperimentazione su animale delle tecniche di RF cominciò infatti nel 1986 e il primo intervento sull'uomo data al 1989 da Prof Rossi all'ospedale di Piacenza con'uso di un ago-elettrodo pionieristico che faceva delle lesioni termiche del diametro massimo di 1,8 cm. Ciò significava che potevano essere curati tumori di diametro non superiore a 3 centimetri mediante inserzioni multiple dell'ago. Dal 1993 la collaborazione Prof Garbagnati e la sinergia venutasi a creare con un gruppo industriale americano nello sviluppo dell'attrezzatura fece sì che il diametro di necrosi prodotta ad ogni attivazione dell'ago arrivasse a 3,2cm di diametro.⁽¹⁶⁾ L'impiego della termoablazione nel trattamento dei tumori epatici infatti sfrutta l'effetto necrotizzante esercitato dal calore sui tessuti biologici. E' noto, infatti, che temperature di 43-45 °C producono un danno reversibile degli enzimi cellulari che diviene irreversibile per tempi di esposizione superiori ai 25 minuti. L'entità della lesione è tanto più evidente nei tessuti ad alto grado di proliferazione come i tumori. Temperature superiori ai 60 °C determinano in pochi minuti una necrosi coagulativa dei tessuti, mentre a temperature superiori a

100 °C si verificano rapidamente fenomeni di evaporazione e successiva carbonizzazione. L'ipertermia della lesione tumorale può essere indotta mediante diverse fonti di energia, quali le onde a radiofrequenza, le microonde e il laser. Queste tecniche prevedono l'introduzione di un ago elettrodo o di una fibra laser all'interno della neoplasia per indurre l'effetto termico.⁽¹⁷⁾ Le onde a radiofrequenza (RF) comprendono una banda di radiazioni elettromagnetiche suddivise in onde a bassa frequenza (<300 kHz), a media frequenza (=300 MHz), ad alta frequenza (>300 MHz). Si utilizzano solitamente generatori con un frequenza di 480-500 kHz. In un circuito elementare monopolare, l'elettrodo attivo è costituito dall'estremità dell'ago posto all'interno della lesione epatica, mentre l'elettrodo dispersivo è costituito da una piastra posta sulla superficie cutanea della coscia. L'elettrodo, cioè la punta esposta dell'ago, determina il passaggio di una corrente alternata al tessuto circostante con agitazione degli ioni e conseguente riscaldamento resistivo del tessuto. Con questa tecnica si utilizzano solitamente aghi di 1,2 millimetri di calibro. Attualmente esistono tre tipi di generatori a radiofrequenza che vengono utilizzati nella pratica clinica e che erogano potenze variabili da 50 a 150 watt di potenza. La RITA (acronimo di Radiofrequency Interstitial thermal Ablation) e la Radioterapeutix utilizzano aghi-elettrodo espandibili (con altri elettrodi che escono dalla punta) mentre la Radionix, utilizza un ago-elettrodo raffreddato da acqua circolante al suo interno; ciò consente di diminuire l'impedenza tissutale ed utilizzare maggiori potenze.

Un'importante limitazione comune a tutte le tecniche di termoablazione è rappresentata dalla ridotta estensione dell'area di necrosi coagulativa che si ottiene con una singola sessione di trattamento. Infatti, utilizzando un ago-elettrodo RF convenzionale di 1 mm di calibro, si ottiene una necrosi con un diametro di circa 1,6 cm. Studi condotti su tessuto epatico e muscolare, hanno identificato i fattori che influenzano l'estensione dell'area di necrosi, che risulta correlata al diametro dell'ago-elettrodo, alla lunghezza della punta esposta e alla durata dell'applicazione dell'energia termica e, in ultima analisi, alla temperatura media locale ottenuta durante la procedura. Una necrosi ottimale viene ottenuta con temperature fra i 70 e i 95 °C, mentre per temperature superiori ai 100 °C si verificano fenomeni di carbonizzazione del tessuto, che comportano un aumento eccessivo

dell'impedenza tessutale, limitando conseguentemente la trasmissione di energia termica e l'area di necrosi. Un altro fattore che influenza l'estensione della necrosi è costituito dai fenomeni di convezione tessutale in relazione alla dispersione del calore operata dal flusso sanguigno nei tessuti tumorali e peritumorali. Per aumentare l'area di necrosi, sono stati sperimentati diversi accorgimenti tecnici, alcuni dei quali rivolti ad aumentare la superficie radiante, come l'infissione di elettrodi multipli, l'impiego di due elettrodi con tecnica bipolare, che ha peraltro lo svantaggio di determinare una necrosi di forma ellittica, scarsamente corrispondente alla reale forma rotondeggiante del tumore, l'impiego di aghi provvisti di uncini che fuoriescono dalla punta dell'ago all'interno del tumore, o l'impiego di elettrodi con tre aghi coassiali (cluster) distanziati di 5 mm uno dall'altro. La conducibilità elettrica e termica del tessuto tumorale può essere aumentata mediante l'infusione di soluzione fisiologica all'interno del tumore durante il trattamento. Questa procedura si è dimostrata in grado di produrre sperimentalmente lesioni superiori a 5,5 cm, tuttavia presenta lo svantaggio di determinare un focolaio di necrosi di forma irregolare e di estensione difficile da prevedere. Per prevenire i fenomeni di carbonizzazione e il conseguente aumento dell'impedenza tessutale, è stata proposta l'applicazione di corrente RF pulsata, che aumenta la dissimilazione di energia termica nel tessuto attorno all'elettrodo mediante brevi periodi di dissipazione del calore. Un'importante innovazione in questo ambito è rappresentata dall'impiego di aghi provvisti di un sistema di raffreddamento con soluzione fisiologica a 0 °C, che scorre in canali coassiali interni all'elettrodo stesso. Al fine di limitare la dispersione di calore determinata dal flusso ematico tumorale e peritumorale, è stata proposta l'associazione della termoablazione con l'occlusione del flusso arterioso con catetere a palloncino o con l'embolizzazione dell'arteria segmentaria.⁽¹⁸⁾ Per quanto riguarda la modalità di applicazione della RF, essa può avvenire per via percutanea, laparoscopica o aperta prevedendo in tutti i casi l'ausilio di una guida radiologica rappresentata dalla ecografia.

- MICROONDE

La tecnologia alla base di questa metodica è rappresentata dalla somministrazione di microonde che sono radiazioni elettromagnetiche di 2450 MHz di frequenza. Il meccanismo di riscaldamento è simile alla RF: l'elettrodo all'interno del tessuto si comporta come un'antenna, concentrando un campo elettromagnetico ad elevata intensità con la polarizzazione delle molecole, l'agitazione delle molecole d'acqua e conseguente riscaldamento del tessuto fino alla coagulazione termica. È richiesta una irradiazione ripetuta a 60 Watts per 60-120 secondi con un ago elettrodo di 1,6 mm di misura.^(23,24) Le microonde emesse dalla porzione distale di una sonda percutanea causano la termocoagulazione dei tessuti adiacenti. Le caratteristiche delle lesioni trattabili sono le medesime delle altre tecniche percutanee; una singola ablazione produce un'area di termocoagulazione ellittica con un diametro massimo di poco superiore a 2 cm attorno alla punta dell'elettrodo: pertanto la lesione ideale da trattare dovrebbe avere diametro intorno ai 3 cm. Seppur simile a livello di tecnica numerosi sono i vantaggi rispetto alla radiofrequenza e fondamentalmente sono i seguenti:

- riscaldamento “attivo” (il processo di riscaldamento con onde elettromagnetiche avviene tramite agitazione della materia stessa e non dall'esterno) versus quello “passivo” della RF (con il processo di termocoagulazione il calore viene trasmesso per induzione attraverso i tessuti)
- zona di necrosi volumetricamente più ampia (ellissi di 2 cm intorno all'antenna) rispetto alla RF
- la conduzione del calore e la successiva necrosi non dipende dai tessuti e dalla loro composizione (edematosi, essiccati)
- la temperatura intra-tumorale è maggiore con tempi di applicazione notevolmente minori (2 min vs 12 min)
- no “heat sink” derivata dalla vicinanza di grossi vasi: il livello della temperatura raggiunta non è influenzata dalla presenza di flussi vascolari
- la necrosi intratumorale è “omogenea” in quanto non viene influenzata dalla vascolarizzazione intra-tumorale; questo implica la possibilità di trattare anche le lesioni cistiche e di abbassare il rischio di recidiva locale.

- non servono le piastre con annullamento del rischio di ustioni cutanee
- le nuove tecnologie hanno aumentato le dimensioni dei tumori suscettibili di trattamento
- possibilità di multiple applicazioni simultanee

La tecnica di applicazione è simile a quella del trattamento con RF: sotto guida US, convex oppure laparoscopica, viene inserito in prossimità del tumore un' antenna-guida, al cui interno viene avanzato l'elettrodo a microonde fino al centro del tumore. Le Microonde vengono erogate per 60 secondi alla potenza di 60 W. Durante la procedura, il controllo ecografico dimostra un'area iperecogena attorno alla punta dell'elettrodo, che rappresenta la necrosi coagulativa in via di formazione. Il trattamento di solito viene ripetuto 2 volte fino a completa ablazione dell'intera lesione.⁽²⁵⁾

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è stato quello di analizzare i risultati ottenuti in pazienti affetti da tumore epatico primitivo non resecabile e sottoposti a trattamento di termoablazione mediante RF e MW.

Secondo obiettivo dello studio è stato quello di individuare quali siano stati i criteri di selezione delle tre diverse tecniche di applicazione attraverso l'analisi dei dati demografico-clinici, tumore-specifici, procedura-correlati (tempo, temperatura), e postoperatori (morbilità, mortalità). Ciò anche al fine di valutare la reale applicabilità del trattamento in termini di costo/beneficio, considerata la necessità di una sala operatoria adeguatamente attrezzata (ecografia intraoperatoria, laparoscopia, termoablazione).

In ultimo, sono stati analizzati i risultati relativi al follow-up oncologico in termini di recidiva locale a breve e medio termine.

MATERIALE E METODO

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 411 pazienti affetti da HCC osservati nel periodo compreso dal giugno 2007 ad maggio 2011 presso il Dipartimento di Chirurgia “Pietro Valdoni” dell’Università Sapienza di Roma e la Divisione di Chirurgia Generale e Mini-Invasiva del Policlinico di Abano Terme (PD).

118 pazienti sono stati esclusi dal presente studio perché affetti da HCC giudicati esclusivamente resecabili o precedentemente trattati (resezione, PEI, TACE). I restanti 293 pazienti sono stati sottoposti a termoablazione e arruolati nello studio.

La valutazione preoperatoria ha previsto in tutti i casi l’esecuzione di esami ematochimici completi con dosaggio dell’alfa-feto proteina (a-FP), ECG, Rx-torace, ASA score, ecografia addominale basale e dopo somministrazione di mezzo di contrasto di seconda generazione, TC con mdc e RM dell’addome con mdc epatospecifico (Primovist). Lo studio radiologico è stato eseguito anche in collaborazione con il Servizio di Radiologia Interventistica dell’Ospedale Grassi di Ostia (RM) .

In presenza di grave piastrinopenia (< 30.000) e/o discoagulopatia ($INR > 1,5$) si è proceduto a somministrazione preoperatoria di pappa piastrinica e/o vitamina K e plasma, rispettivamente.

La profilassi antibiotica è stata eseguita in tutti i pazienti (Cefazolina 2g e.v. , 30’ prima della procedura).

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda che la termoablazione sia stata eseguita mediante MW (gruppo 1) o RF (Gruppo 2). La RF è stata sempre eseguita con sistema ad ago singolo “cool-tip”, con punta esposta di 1,5-2 cm (Radionics, Burlington, MA, USA). Nel gruppo 2 è stato utilizzato un sistema MW con generatore da 2.4MHZ dotato di antenna coassiale da 14-16 G (AMICA-GEN HS Hospital Service Spa Aprilia, Italy).

I 2 gruppi di pazienti sono stati poi suddivisi in 3 sottogruppi in base all’esecuzione della procedura per via laparoscopica (SG1), percutanea (SG2) e laparotomica (SG3).

Tra i dati demografico-clinici dei pazienti sono stati considerati il sesso, l’età e la classificazione di Child-Pugh; sono inoltre stati considerati i dati correlati al tumore (TMN, numero, dimensione e sede), alla procedura (numero e durata delle ablazioni, Watt e temperatura) e al decorso

postoperatorio (durata degenza, morbilità e mortalità). Le complicanze correlate alla procedura di termoablazione sono state suddivise secondo la classificazione di Dindo-Clavien (Tabella 1).⁽¹⁵⁾

I risultati del trattamento sono stati ulteriormente suddivisi secondo la comparsa di complicanze a breve e a medio termine, rispettivamente entro 72 ore e 30 giorni dalla procedura.

Il follow-up oncologico dei pazienti ha sempre previsto l'esame obiettivo del paziente, dosaggio dell'a-FP e TC dell'addome con mdc o in alternativa un'ecografia con mdc o RMN addome con mdc a 1, 3 e 6 mesi. E' stato considerato un periodo massimo di 6 mesi in relazione all'obiettivo dello studio di esaminare esclusivamente il controllo locale del trattamento in termini di residuo e/o recidiva precoce. L'assenza completa di vascolarizzazione intralesionale nelle 3 fasi contrastografiche all'atto dell'esame radiologico è stata considerata criterio di ablazione completa. Durante il periodo di follow-up sono stati considerati i dati di efficacia del trattamento in termini di recidiva locale e sopravvivenza a distanza (globale e libera da malattia).

I risultati ottenuti in dei gruppi e sottogruppi sono stati analizzati e comparati.

INDICAZIONI E TECNICHE

1) Via Laparoscopica. I criteri di indicazione alla laparoscopia (SG1) sono stati rappresentati da:

- Tumori uni o multifocali, tra 3.5 cm e 6 cm
- Adiacenza a visceri cavi (colon, duodeno, colecisti) o diaframma
- Procedure associate (viscerolisi, colecistectomia, biopsia epatica escissionale)
- Lesioni profonde in settori anteriori

L'intervento è stato condotto in anestesia generale o in maschera laringea con il paziente supino a gambe divaricate. L'induzione del pneumoperitoneo (12-14 mm Hg) è avvenuta dopo introduzione del trocar ottico (10 mm) eseguita sempre secondo la tecnica a cielo aperto in sede sotto-ombelicale per massimizzare l'emostasi in caso di lacerazione di eventuali circoli collaterali. Dopo aver inserito l'ottica (30°) la cavità peritoneale è stata esplorata al fine di valutare la presenza di ascite (prelievo per esame citologico) e/o di carcinosi peritoneale (biopsia).

Un secondo trocar (10-mm) è stato posizionato in ipocondrio destro tra la linea ascellare media e la linea mediana. Il punto d'introduzione stato stabilito ecograficamente identificando il limite inferiore del fegato al fine di evitare l'eccessiva vicinanza tra la sonda ecografica laparoscopica e la superficie epatica.

Il terzo trocar (5-mm), necessario alle manovre di trazione, viscerolisi, mobilizzazione del fegato ed eventuale manovra di Pringle, è stato introdotto sulla linea pararettale in ipocondrio sinistro

E' stata eseguita ecografia intraoperatoria per valutare:

- numero, sede e dimensioni delle lesioni note
- eventuali lesioni occulte
- rapporti di vicinanza con strutture vaso-biliari.

Nel caso di distanza tra tumore e colecisti inferiore a 2 cm è stata eseguita colecistectomia.

Valutata la stereotassia e le dimensioni della neoplasia, è stato introdotto l'ago sotto guida ecografica.

Prima di iniziare la termoablazione è stata posta una garza imbevuta di soluzione fisiologica raffreddata a protezione dell'ilo epatico. A 10' dal termine della procedura è stata eseguita ecografia per escludere raccolte bilio-ematiche intraparenchimali.

L'estrazione dei trocar sotto visione e la chiusura della fascia muscolare per le porte da 10 mm completano la procedura. Solo in caso di ascite abbondante (>4 litri) è stato posizionato drenaggio laminare da 12 mm sottoepatico.

2) Via percutanea. I criteri di indicazione alla termoablazione percutanea (SG2) sono stati rappresentati da:

- Tumori unifocali, inferiori a 3.5 cm
- Distanza adeguata (circa 2 cm) da visceri cavi e diaframma
- Lesioni profonde purchè non adiacenti a vasi maggiori

- Assenza di cirrosi macronodulare (parenchima mal valutabile con sonda ecografica transaddominale)
- Controindicazioni all'anestesia generale.

La procedura viene eseguita in anestesia locale associata eventualmente a sedazione durante la fase di termoablazione. Dopo stereotassia e identificazione della lesione si procede ad introduzione ecoguidata dell'ago. Trascorsi 10' dal termine della procedura viene ripetuto l'esame ecografico per valutare l'eventuale presenza di raccolte intraparenchimali o versamento endoaddominale.

3) Via laparotomica. Sono state considerate indicazioni a tale metodica:

- Localizzazione posteriore o superiore (necessità di ampia mobilizzazione del fegato), paracavale
- Controindicazione alla laparoscopia
- Conversione dalla laparoscopia o dalla percutanea
- Trattamento combinato di altro intervento resettivo

L'accesso addominale è rappresentato da una incisione sottocostale (destra, bilaterale o a stella di Mercedes). Viene sempre eseguita ampia mobilizzazione del fegato ed eventuale colecistectomia. Si esegue ecografia intraoperatoria con sonda lineare (T-probe) per la valutazione delle lesioni e della stereotassia. Introduzione ecoguidata dell'ago. In caso di interventi associati l'ablazione viene eseguita come ultimo tempo operatorio. Controllo ecografico a 10' dal termine della procedura. In caso di ascite abbondante viene posizionato tubo di drenaggio laminare sottoepatico.

RISULTATI

Dal giugno 2007 ad maggio 2011 sono stati arruolati nel nostro studio 293 pazienti affetti da HCC giudicati non resecabili e sottoposti a trattamento termoablativo.

I risultati demografico-clinici (Tabella 2) hanno evidenziato prevalenza del sesso maschile (2.5:1) e un'età media di 66 anni (range 39-83). La cirrosi è risultata presente in tutti i pazienti riconoscendo un'eziologia idiopatica in 12 pazienti (4%), HCV-correlata in 131 (44.7%), HBV-correlata in 72 (24.5%) e alcolica in 78 (26%). 236 pazienti (80%) sono stati classificati in classe A di Child-Pugh, 44 (15%) in classe B e 2 (0.7%) in classe C.

9 pazienti (3%) sono risultati in stadio IV di malattia all'atto della procedura.

Il 21% dei pazienti (62) è risultato inserito in lista d'attesa di trapianto al momento della procedura.

Le neoplasie sono risultate unifocali in 206 pazienti (70%) e multifocali nei restanti 87 (30%).

Le dimensioni medie delle lesioni sono risultate di 4 cm (range 2-7) e 2.5 cm (range 1-5) nel caso di MW e RF, rispettivamente.

Sono stati trattati con tecnica laparoscopica 86 pazienti (30%), con tecnica percutanea 169 (57%) e 38 (13%) con approccio laparotomico. Nessun intervento laparoscopico è stato convertito in tecnica convenzionale (tabella 3).

In 18 dei pazienti SG1 (21%), l'ecografia intraoperatoria ha identificato lesioni misconosciute all'imaging preoperatorio, localizzate nello stesso segmento in 13 casi. Il diametro medio di tali lesioni è risultato di 10.8 mm (range 0.5-12).

Il numero medio di lesioni trattate per procedura è risultato di 1 (range 1-3) nei pazienti SG2 e 2 (range 1-3) nei restanti due sottogruppi. I trattamenti MW hanno mostrato una durata media di 6' (range 3-13) e valore medio di Watt di 40 (30-70). Le procedure RF hanno avuto durata media di 18' (range 5-27) e temperatura media costante di 60°C (tabella 4)

Nel 62% dei casi (52 pazienti) nella procedura laparoscopica sono state associate ulteriori procedure quali vicerolisi (80%), colecistectomia (5%), biopsie epatiche (10%)

I risultati intra- peri e postoperatori relativi allo svolgimento della procedura, alla degenza ospedaliera e alle complicanze a breve e medio termine sono espressi nelle tabelle 5 e 6.

Complicanze del gruppo 1 (MW). In accordo alla classificazione sec Dindo-Clavien, nell'85% dei casi (116 pazienti) sono state osservate complicanze di grado I, prevalentemente rappresentate da iperpiressia in 99 pazienti (72%) e ascite (16%). In 6 casi (4.3%) si sono verificate complicanze di grado II, trattate con terapia medica e caratterizzate da ematoma (3), trombosi portale (2) e polmonite (1).

Complicanze di grado III sono state osservate in 4 pazienti (2,9%) per la comparsa di ascessi epatici (4) che hanno reso necessario il posizionamento di drenaggio transepatico radioguidato .Si è verificata una complicanza sec Clavien IV nel gruppo della laparoscopia costituita da infarto mesenterico conseguente ad estesa trombosi portale trattata con resezione intestinale in regime di urgenza e trombectomia portale e ricovero in terapia intensiva.

Non si sono verificate complicanze grado V in questi pazienti.

La mortalità osservata in questo gruppo di pazienti è risultata dello 0%.

I risultati postoperatori a medio termine (entro 30 giorni) sono illustrati nella tabella 6

Complicanze della gruppo 2 (RF). Nel 55% dei pazienti (86 pazienti) si sono complessivamente verificate complicanze di grado I rappresentate maggiormente da aumento del dolore post operatorio (VAS >4) (46%) e ascite (21%) significativamente maggiori nei pazienti trattati con chirurgia open. I pazienti classificati come Clavien II, sono stati complessivamente 9 (5,7%) con comparsa di emoperitoneo /ematomi (8) e polmonite (1). Sette dei pazienti con ematoma (77%) sono risultati appartenenti al SG2 (percutaneo). Complicanze di grado III sono state osservate in 3 pazienti (1,3%) per comparsa di raccolta biliare/biloma (2), e perforazione intestinale (1) Questi pazienti hanno richiesto l'accesso urgente a procedure invasive rappresentate rispettivamente dal drenaggio percutaneo e resezione intestinale. Non si sono verificate complicanze sec Clavien di grado IV o V.

La mortalità registrata nel gruppo 2 è risultata dello 0%.

I risultati postoperatori a medio termine (entro 30 giorni) sono illustrati nella tabella 6

Follow-up (tabella 7). Nel gruppo 1 (MW) recidive locali sono state rilevate a 1, 3 e 6 mesi, rispettivamente in 0 (0%), 3 (2,1 %) e 4 (2,9 %) pazienti. In un caso (0,7 %) è stato osservato avanzamento di malattia per comparsa di metastasi polmonare. Nel gruppo 2 (RF) sono state evidenziate recidive locali a 1, 3 e 6 mesi in 4 (2,5%), 15 (9,6%) e 22 (14%) rispettivamente, mostrando valori significativamente maggiori rispetto al gruppo 1 ($p < 0.05$).

DISCUSSIONE

Il carcinoma epatocellulare ha mostrato negli ultimi anni un progressivo aumento di incidenza, ciò in relazione alla aumentata diffusione dell'infezione da virus dell'epatite C. La sua incidenza in Italia risulta, oggi, pari a circa 12.000 nuovi casi ogni anno. Nonostante gli enormi progressi in campo chirurgico e trapiantologico, risulta ancora oggi assai contenuto il numero di casi in cui poter applicare un trattamento radicale con intento curativo. La maggior parte dei pazienti affetti da HCC ricorrono infatti a trattamenti palliativi quali l'alcolizzazione percutanea, chemioembolizzazione e termoablazione. Tale elevato numero di pazienti non candidabili a trattamento chirurgico radicale o in attesa di trapianto di fegato ha rappresentato, negli ultimi anni, lo stimolo a ricercare procedure terapeutiche alternative alla chirurgia quali l'alcolizzazione, la chemioembolizzazione intrarteriosa (TACE) e la termoablazione. Quest'ultima, che gode oggi del maggior impiego, oltre a garantire risultati soddisfacenti in termini di fattibilità, efficacia e radicalità oncologica, offre indiscussi vantaggi sia per la sua contenuta invasività che per le diverse modalità di applicazione, potendo essere eseguita per via percutanea, laparoscopica o laparotomica.

L'impiego del calore nel trattamento dei tumori risale ai tempi degli antichi di Egizi e Greci, le cui conoscenze sono giunte a noi attraverso alcuni testi di pratiche mediche che riguardavano la cauterizzazione di tumori superficiali.⁽¹⁶⁾ Ricordando brevemente alcuni elementi di fisica, l'ablazione tumorale viene definita come l'applicazione diretta di un'energia chimica o termica in grado di indurre una necrosi cellulare. Tale processo utilizzando l'energia termica inizia a 42 ° con tempi di esposizione superiori alle 3 ore. Aumentando la temperatura sopra 42° il tempo necessario alla citolisi decresce in maniera esponenziale. A temperature superiori a 60° le proteine intracellulari e la membrana lipidica iniziano a denaturarsi e la morte cellulare diviene inevitabile. Molto interessante a questo proposito è stato notare come le cellule tumorali risultino molto più resistenti al congelamento delle cellule normali, ma molto meno al danno da ipertermia. Ed è stato proprio basandosi su questi concetti che è nata l'uso della radiofrequenza per il trattamento dei tumori, nello specifico epatici.⁽¹⁶⁾ Come abbiamo visto a temperature superiori a 60° le cellule tumorali iniziano a morire, ed a 100° si produce intorno all'elettrodo una necrosi coagulativa di

forma cilindrica di circa 1 1.5 cm che decresce con l'aumento della distanza dalla punta dell'elettrodo.⁽¹⁷⁾

Per quanto riguarda l'applicabilità, dalla letteratura è noto come i risultati migliori in termini di recidiva locale siano stati ottenuti finora trattando lesioni inferiori a 3.5 cm di diametro. Risulta evidente da numerose casistiche come i tassi di recidiva loco regionale differiscano moltissimo se si analizzano i risultati su lesioni lontane da vasi principali e delle dimensioni massime di 3 cm (3-6%) o su lesioni adiacenti ai grossi vasi (15-46%).⁽¹⁹⁻²¹⁾ Le alte temperature infatti, che sono la chiave della riuscita del trattamento a radiofrequenza, sono influenzate dai flussi sanguigni dei vasi maggiori quali i rami portali di I e II ordine e le vene sovra epatiche. L'elevata velocità di flusso ed il grosso calibro di queste vene se da un lato tendono ad abbassare la temperatura proteggendo l'endotelio vasale da danni necrotici, dall'altro non permettono di raggiungere le temperature necessarie per indurre la necrosi cellulare. Diversa è invece la situazione per i rami biliari che non avendo "difese" contro l'ipertemia sono i più esposti a danni ischemici con conseguenti complicanze quali bilomi e fistole biliari.⁽¹⁸⁾ Dalle letteratura sappiamo infatti che le complicanze generali derivate dai trattamenti a radiofrequenza si aggirano intorno al 12%-26% nelle varie casistiche, quelle maggiori intorno al 2.2%-3,1%.^(20,21)

GRUPPO 2 (RF). Nelle nostra esperienza sono stati trattati in 4 anni complessivamente 156 pazienti con radiofrequenza. Abbiamo utilizzato un sistema a radiofrequenza con ago "cool-tip" ossia a punta fredda (Radionics, Burlington, MA, USA). Il sistema è composto da una pompa perfusionale, 2 piastre per gli elettrodi ed un generatore di radiofrequenza che monitorizza l'impedenza del tessuto, la potenza e la temperatura. L'asta dell'ago possiede un canale interno che permette all'acqua ghiacciata di diffondere all'interno fino alla punta mantenendo la temperatura dell'ago al di sotto di 20° in modo da prevenire la carbonizzazione dei tessuti intorno. Ogni ciclo di ablazione è durato, nel nostro studio, in media 18 minuti. L'estrazione della punta è stata sempre effettuata con l'energia in corso in modo da cauterizzare il tragitto dell'asta.

Le complicanze perioperatorie sec Clavien I osservate in questo gruppo di pazienti sono state considerate come “side effect” , effetti collaterali della procedura attesi dal trattamento, e si sono verificate nel 55% dei casi, rappresentate maggiormente da aumento del dolore post operatorio VAS >4, (46%) e ascite (21%). Tali complicanze sono risultate significativamente maggiori nel SG 3 (laparotomia) con particolare riferimento ai casi di ascite. Tale dato è riconducibile ad un impatto clinico di una laparotomia sottocostale, responsabile di un postoperatorio sensibilmente più prolungato e difficile, e che si aggiunge alla ridotta compliance di un paziente epatopatico soprattutto per quanto attiene all’aspetto protido-sintetico. Un dato, questo, che suggerisce senza dubbio la scelta, ove possibile, di un approccio meno invasivo (laparoscopico o percutaneo).

I pazienti di questo gruppo che hanno sviluppato complicanze di II grado sono stati complessivamente 9 (5,7%) di cui 8 complicati da evento emorragico (emoperitoneo/ematoma), nell’85% dei casi (7 pazienti) seguente a procedura percutanea. Tale dato potrebbe essere imputabile all’impossibilità durante procedure percutanee di ottenere un controllo diretto del sito di inserimento dell’ago sulla superficie epatica così da non poter subito identificare microsanguinamenti che, specie nei pazienti cirrotici e pertanto discoagulopatici, solo tardivamente portano a formazione di un ematoma/emoperitoneo radiologicamente ed ematochimicamente evidenziabile. A conferma di tale ipotesi vi è l’evidenza che il controllo ecografico post-procedurale è sempre risultato negativo per spandimenti ematici. La polmonite occorsa in un paziente sottoposto a laparotomia è stata trattata con terapia medica e fisioterapia.

Nei 3 pazienti (1,9%) con complicanza di grado III di Clavien, che hanno necessitato di procedure invasive in regime di urgenza (2 drenaggi percutaneo di bilomi complicatisi in ascessi epatici, 1 resezione intestinale) non sono invece state osservate differenze statisticamente significative nei 3 sottogruppi.

Le recidive locali a 1, 3 e 6 mesi osservate nel gruppo RF sono state rispettivamente del 2,5%, 9.6% e 14%, sebbene in nessun caso si sia verificato un incremento significativo del valore dell’alfa fetoproteina circolante. Sebbene il nostro follow-up sia stato limitato ai primi 6 mesi, tali percentuali

sembrano suggerire come la RF non raggiunga risultati ottimali ma solo appena sufficienti e comunque significativamente ridotti rispetto a quelli ottenuti con la MW. In merito ai 3 sottogruppi, seppur evidente un peggior risultato nell'approccio percutaneo, comparando le due metodiche non è stata osservata una differenza statisticamente significativa, ciò dimostrando che i ratei di insuccesso del trattamento debbano essere attribuiti alla metodica (RF) piuttosto che alla tecnica di esecuzione.

GRUPPO MW. La tecnologia MW consiste nella somministrazione di radiazioni elettromagnetiche a frequenza di 2450 MHz. L'elettrodo all'interno del tessuto concentra un campo elettromagnetico ad elevata intensità con conseguente polarizzazione delle molecole, agitazione delle molecole di acqua e successivo riscaldamento del tessuto fino alla coagulazione termica. Per ottenere ciò viene richiesta una irradiazione ripetuta a 60W per 60-120 secondi con ago-elettrodo di 1,6 mm di misura posto all'estremo distale della sonda. La metodica offre innegabili vantaggi rispetto alla radiofrequenza ⁽²⁴⁾ sia in termini di dimensione della lesione che di temperatura locale raggiunta. Una singola ablazione con MW produce, infatti, un'area di termocoagulazione ellittica con diametro massimo superiore a 2 cm rispetto alla punta dell'elettrodo generando una area di necrosi volumetricamente più ampia rispetto a quella ottenuta con la RF. Ciò avviene attraverso il riscaldamento "attivo" (agitazione interna della materia), al contrario di quello "passivo" indotto dalla RF (induzione di calore attraverso i tessuti).⁽²⁵⁾ Per tale ragione la temperatura intra-tumorale, rispetto alla RF, risulta più elevata richiedendo tempi di applicazione più brevi (2 min vs 12 min). Inoltre, la temperatura locale non risulta influenzata dalla vascolarizzazione peri- o intra-tumorale, fornendo la possibilità di trattare anche lesioni colliquate o strettamente adiacenti a grossi vasi. Quest'ultimo aspetto offre l'ulteriore vantaggio di non dover ricorrere, come spesso accade nella RF, ad esclusioni vascolari (manovra di Pringle) anche localizzate al tumore (stop-flow tumorale), che richiedono necessariamente un approccio chirurgico (laparoscopico o laparotomico). L'assenza di piastre nel sistema a MW esclude, infine, il rischio di ustioni cutanee che invece esiste nella termoablazione con RF.

Negli ultimi anni si è riaperto nella comunità scientifica un forte interesse nei riguardi di questa tecnica, abbandonata alla fine degli anni 80 perché giudicata inizialmente poco efficace. Grazie alle evoluzioni tecnologiche e fisiche avvenute in ambito di ingegneria medica ed energetica, studi recenti hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'energia a microonde applicata ai tessuti.^(22, 23) Ad oggi, gli studi condotti su questa metodica sono ancora in numero limitato e basati su casistiche esigue. Tra tutti spiccano lo studio di Iannitti et al (2007) condotto su 87 pazienti trattati con MW in cui vengono riportati tassi di recidiva locale a 19 mesi del 2.7% e quello di Martin (2007) con tassi di recidiva locale dell'1% su 20 pazienti.^(23,24) Livraghi et al hanno recentemente analizzato le complicanze in seguito a trattamento con MW su 736 pazienti trattati in 14 centri italiani riportando tassi di complicanze "minori" e "maggiori" rispettivamente del 7.3% e 2.9%.⁽²⁹⁾ Per quanto riguarda tumori di dimensioni maggiori ai 5 cm Martin et al nel loro ultimo studio (2010) condotto su tumori epatici hanno riportato tassi di recidiva locale del 6%.⁽³⁴⁾

Per quanto riguarda la nostra casistica sono stati complessivamente trattati con MW 137 pazienti. Abbiamo utilizzato un generatore da 2.4MHZ con antenna coassiale da 16 gauge (AMICA-GEN HS Hospital Service Spa Aprilia, Italy). Ogni ciclo di ablazione è durato in media 6 minuti (versus 18 minuti del trattamento RF; $P < 0,005$) L'estrazione della punta è stata sempre effettuata con l'energia in corso in modo da cauterizzare il tragitto dell'asta ed impedire eventuali seeding di parete.

Anche nel gruppo di pazienti trattati con MW le complicanze classificate come Clavien I, sono state considerate come "side effect" della procedura e si sono verificate nell'85% dei pazienti (116), con maggior incidenza per quanto riguarda l'iperpiressia (72%) e ascite (16) . Tali dati sembrano suggerire, come anche riportato in letteratura^(34-36,38), che l'iperpiressia in assenza di brivido e segni settici debba essere considerata un evento parafisiologico alla necrosi termica indotta che libera tossine ad azione pirogena. Il gruppo MW ha mostrato un maggiore incidenza di iperpiressia rispetto al gruppo RF, cioè riferito probabilmente ad una più estesa e completa necrosi del tessuto. Anche in questo gruppo, l'ascite e l'incremento del dolore (VAS) sembrano poter essere ricondotte

all'approccio laparotomico piuttosto che all'energia impiegata. I pazienti con complicanze sec Clavien II sono stati complessivamente 6 (4,3%) nel 50% dei casi rappresentate da emorragie tutte occorse nel sottogruppo 2(percutanea) trattate con emotrasfusioni. Sono stati osservati 2 casi di trombosi portale verosimilmente dovuto alla mancanza di perdita di calore indotto dalla MW anche in vicinanza dei vasi trattati con eparina a basso peso molecolare, ed 1 caso di polmonite nel gruppo delle laparotomie risoltesi con antibiotico terapia.

Le complicanze Clavien III, osservate complessivamente in 4 casi (2,9%), sono state rappresentate da ascessi epatici (4) con necessità di drenaggio percutaneo radioguidato L'aumento d'incidenza degli ascessi epatici deriva, a nostro avviso, dall'aumentata estensione della necrosi.

< 0.05). Si è verificata una complicanza sec Clavien IV costituita da infarto mesenterico da estesa trombosi portale trattata con resezione intestinale in regime di urgenza e trombectomia portale che ha richiesto una lunga degenza in TIPO

Non si sono verificate complicanze grado V in questi pazienti.

Per quanto riguarda il follow-up oncologico il tasso di recidiva locale a 1, 3 e 6 mesi è stato rispettivamente dello 0.0%, 2,1% e 2,9%, risultando statisticamente inferiore al gruppo della RF (p

Alla luce dei risultati emersi è necessario porre l'attenzione su due aspetti fondamentali che riguardano il trattamento con termoablazione dell'HCC e che sono rappresentati dalla efficacia, in termini di recidiva precoce, e dalla morbilità.

Il nostro studio dimostra che le MW offrono migliori risultati della RF nel controllo locale della malattia a breve termine (1 mese) mostrando ratei di recidiva o meglio di residuo di malattia rispettivamente dello 0.0% e del 2,5%. Va tenuto infatti in considerazione che il rilievo radiologico di tessuto neoplastico dopo 30 giorni dal trattamento deve, in realtà, essere considerato quale residuo tumorale piuttosto che ripresa di malattia, quindi da interpretare con vero fallimento terapeutico. Un'ulteriore evidenza è rappresentata dal fatto che tutte le recidive locali a 1 mese (o residui) sono occorse nel sottogruppo di pazienti sottoposti a trattamento percutaneo. Ciò potrebbe essere conseguenza della maggiore accuratezza dell'ecografia intraddominale

(laparotomica/laparoscopica) nel descrivere la morfologia della lesione (dimensione, forma e posizione) rispetto all'ecografia tradizionale trans addominale, consentendo pertanto un miglior centramento della lesione.

Anche per quanto riguarda le recidive a distanza (3 e 6 mesi) i risultati mostrano una differenza significativa tra i due pazienti con tassi di recidiva più contenuti nel gruppo MW ($p < 0.05$). L'interpretazione di tali risultati potrebbe risiedere nella maggiore energia sprigionata dalla MW, in grado di indurre una necrosi completa ed omogenea in virtù di più elevate temperature intratumorali.

In riferimento alla morbilità nei due gruppi, l'incidenza globale di complicanze ha mostrato una lieve prevalenza nel gruppo MW senza raggiungere la significatività statistica. Tale fenomeno è senza dubbio da attribuire alla più estesa e completa necrosi indotta dalle microonde, come nel caso degli ascessi epatici occorsi nel trattamento delle lesioni di diametro maggiore, che dunque appare come elemento di garanzia di una più efficace termocoagulazione del tessuto. Quando sono stati considerati i sottogruppi, l'approccio percutaneo è risultato maggiormente gravato da complicanze, indipendentemente dal tipo di termoablazione (RF e MW), con particolare riferimento agli eventi emorragici e di perforazione intestinale. Ciò assume un significato di rilievo se si considera che l'approccio percutaneo rappresenta per molti la tecnica di prima scelta in virtù dei vantaggi offerti in termini di mini-invasività, dolore postoperatorio, rapidità di esecuzione e durata della degenza.⁽²¹⁾

L'accesso laparoscopico, pur risultando maggiormente invasivo rispetto alla tecnica percutanea, offre migliori risultati in termini di accuratezza, sicurezza ed efficacia. Essa consente una stadiazione "visiva" della malattia più accurata rispetto all'approccio percutaneo. È dimostrato, infatti, che il 7-15% degli HCC presenta rilievo intraoperatorio di carcinosi peritoneale misconosciuta all'imaging preoperatorio. Inoltre, l'impiego della ecografia epatica intra-addominale (LUS) rappresenta oggi la metodica radiologica più affidabile nella identificazione di lesioni epatiche occulte non evidenziate allo staging preoperatorio.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Nella nostra casistica, la LUS ha evidenziato la presenza di noduli di recente insorgenza non documentati alle indagini radiologiche

preoperatorie in 18 degli 86 pazienti sottoposti a laparoscopia (21%). In 5 casi è stato necessario modificare la strategia terapeutica prevista. Rispetto alla tecnica percutanea, la laparoscopia consente il controllo sotto visione della superficie epatica durante l'inserzione e l'estrazione dell'ago-elettrodo, limitando i micro-sanguinamenti e la rottura di lesioni neoplastiche superficiali. Consente, quando indicato, di eseguire l'esclusione vascolare mediante manovra di Pringle, come avviene nei casi di RF di lesioni adiacenti ai peduncoli glissoniani, in modo da ridurre il flusso venoso e aumentare la temperatura intratumorale.⁽³³⁾

Permette, infine, di associare procedure combinate quali biopsia epatica, viscerolisi, mobilizzazione del fegato e colecistectomia in grado di ridurre la percentuale di lesioni iatrogene da calore di visceri cavi e diaframma. L'introduzione di acqua ghiacciata nel cavo peritoneale e sull'ilo epatico è a nostro avviso un 'accorgimento utile per proteggere le strutture nobili durante la procedura, in particolar modo le vie biliari, particolarmente sensibili al calore.

Considerati i risultati dell'approccio laparotomico associati a maggiori complicanze postoperatorie, la laparoscopia dovrebbe essere considerata da preferirsi alla tecnica aperta in tutti i pazienti in cui non esistano controindicazioni all'anestesia generale. Di contro, l'approccio aperto trova giustificata la maggiore invasività in tutti i casi in cui la termoablazione sia da associare ad interventi laparotomici combinati o dopo conversione di procedura iniziata per via laparoscopica.

CONCLUSIONI

Tali considerazioni ci hanno quindi portato a concludere come l'ablazione tramite microonde offra risultati migliori in termini di radicalità oncologica rispetto alla radiofrequenza, con tassi di complicanze accettabili e che se condotta per via laparoscopica da mani esperte ed in centri dedicati, offra a tutti i pazienti non candidabili in sicurezza all'approccio percutaneo, una valida e sicura alternativa terapeutica. Le possibili complicanze maggiori legate alla procedura con microonde possono essere evitate con un'accurata selezione e preparazione preoperatoria dei candidati al trattamento, con un scrupoloso monitoraggio intraoperatorio della procedura ablativa e dei tempi d'esecuzione e con la formazione di un team multidisciplinare specialistico dedicato.

TABELLE

Tabella 1. Classificazione delle complicanze chirurgiche sec Dindo-Clavien

Grado	Definizione
Grado I	Modificazione del normale decorso postoperatorio che non necessita di terapia (Farmaci permessi: antiemetici, antipiretici, elettroliti, diuretici, fisioterapia)
Grado II	Complicanze che richiedono trattamenti con farmaci oltre quelli permessi nel grado I (Emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale)
Grado III	Complicanze che richiedono interventi chirurgici, endoscopici o radiologici
IIIa	Interventi in anestesia locale
IIIb	Interventi in anestesia generale
Grado IV	Complicanze a rischio di vita incluso la necessità di terapia intensiva
IVa	Insufficienza d'organo (incluso trattamento dialitico)
IVb	Insufficienza multiorgano
Grado V	Decesso del paziente

Tabella 2. Dati demografico-clinici dei due gruppi di pazienti.

	Gruppo 1 (MW) 137			Gruppo 2 (RF) 156			p
	SG1 (51)	SG2 (73)	SG3 (13)	SG1 (35)	SG2 (96)	SG3 (25)	
Sottogruppi							-
Sesso (M/F)	38/13	61/12	06/07	21/14	65/31	18/07	-
Età media (aa)	67 (39-81)	68 (41-83)	66 (53-79)	64 (45-81)	66 (45-79)	68 (46-80)	-
Cirrosi							-
Idiopatica	2(1,45%)	4 (2,9%)	1(0,7%)	1(0,6%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	
HCV-correlata	14 (10,2%)	28 (20,4%)	5 (3,6%)	16 (10,2%)	52 (33%)	16 (10,2%)	
HBV-correlata	10 (7,2%)	11 (8,0%)	2 (1,45)	10 (6,4%)	32(20,5%)	7(4,5%)	
Alcolica	25 (18%)	30 (21%)	5 (3,6%)	8 (5,1%)	10 (6,4%)	0	<0.05
Child A	45 (32%)	59 (43%)	12 (8,7%)	28 (18%)	79 (51%)	24 (15,3%)	
Child B	6 (4,3%)	13 (9,4%)	1(0,7%)	7(4,5%)	16	1 (0,6%)	-
Child C	0	1(0,7%)	0	0	1 (0,6%)	0	
Meld (v.m.)*	11 (8,0%)	12 (8,7%)	8 (5,8%)	11 (7%)	12 (7,6%)	9 (5,7%)	-
Attesa trapianto	15 (11%)	28 (20,4%)	0	5 (3,2%)	14 (8,9%)	0	< 0.05
Stadio IV	2 (1,45)	5 (3,6%)	0	0	2 (1,2%)	0	-
alfa-FP (ng/dl)	45 (3-350)	62 (4-402)	47 (3-550)	63 (2-280)	87 (2-300)	74 (3-403)	

*Meld (Mayo-model End stage Liver Disease) : $(0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$ (if hemodialysis, value for Creatinine is automatically set to 4.0)

Tabella 3. Dati tumore-correlati dei due gruppi di pazienti.

	Gruppo 1 (MW)			Gruppo 2 (RF)			p
	SG1	SG2	SG3	SG1	SG2	SG3	
Diametro (cm)	4 (2-7)	3 (2-5)	4 (2-6)	3(1-4)	2.5(1-4)	2.5 (1-5)	-
Unifocale	11	70	12	10	85	18	-
Multifocale	40	3	1	25	11	7	-
Ablazioni per procedura	2 (1-3)	1	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	-

Tabella 4. Dati procedura-correlati nei due gruppi di pazienti

	Gruppo 1 (MW)			Gruppo 2 (RF)			p
	SG1	SG2	SG3	SG1	SG2	SG3	
Ablazioni per neoplasia	1	1	1	2 (1-3)	1	2 (1-3)	
Durata (min)	6 (3-12)	5 (3-10)	7 (3-13)	18 (6-26)	19 (6-27)	16 (5-27)	<0.05
Watt (v.m.)	40 (30-70)	40(30-70)	40(30-70)	-	-	-	
T media (°C)	-	-	-	60	60	60	

Tabella 5. Risultati intra- e perioperatori (entro 72h)

Sottogruppi (pz)	Gruppo 1 (MW)			Gruppo 1 (RF)			p
	SG1	SG2	SG3	SG1	SG2	SG3	
Clavien I- Side Effect	52 (38%)	55(40%)	45 (33%)	28	50	78	<0.05
Colangiti	1(0,7%)	0	0	0	0	2(1,3%)	-
Iperpiressia > 38	37(27%)	51(37%)	11(8%)	15(9,6%)	45(28%)	13(8,3%)	<0.05
VAS > 4*	3(2,1%)	1(0,7%)	12(8,7%)	2(1,3%)	0	23(14%)	-
Ascite < 2 litri	9(6,5%)	3(2,1%)	11(8%)	8(5,1%)	5(3,2%)	21(13%)	-
Versamento pleurico	2(1,4%)	0	11 (8%)	3(1,9%)	0	20(12%)	-
Clavien II	1(0,7%)	4(2,9%)	1(0,7%)	1(0,6%)	7(4,5%)	1(0,6%)	-
Ematoma/Emoperitoneo	0	3(2,1%)	0	1(0,6%)	7(4,5%)	0	< 0.05
Polmoniti	0	0	1(0,7%)	0	0	1(0,6%)	-
Trombosi venosa	1(0,7%)	1(0,7%)	0	0	0	0	-
Clavien III	2(1,4%)	2(1,4%)	0	1(0,6%)	2(1,3%)	0	-
Ascesso epatico/Biloma	2(1,4%)	2(1,4%)	0	1(0,6%)	1(0,6%)	0	-
Infarto intestinale	0	0	0	0	0	0	
Perforazione	0	0	0	0	1(0,6%)	0	
Clavien IV	1(0,7%)	0	0	0	0	0	-
Clavien grade V	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Morbilità totale	57 (42%)	61 (44%)	46 (33%)	30 (19%)	58(37%)	79(50%)	-
Imaging d'urgenza	6 (4,3%)	12 (8,7%)	5 (3,6%)	0	10(6,4%)	2(1,2%)	-
Emotrasfusioni (U)	0	4 (3%)	0	0	7(4,5%)	0	-
Degenza (ore)	48 (26-135)	30 (18-72)	168 (120-360)	48 (24-120)	26 (12-96)	144 (120-190)	-

*VAS (visual analogue scale): scala analogica visiva del dolore

Tabella 6. Risultati postoperatori a medio termine (entro 30 giorni)

	Gruppo 1 (MW)			Gruppo 2 (RF)			<i>p</i>
Sottogruppi	SG1	SG2	SG3	SG1	SG2	SG3	
Morbilità	5(3,6%)	1(0,7%)	11(8%)	3(1,9%)	0	12(9%)	-
Laparoceli	2(1,4%)	0	4 (2,9%)	2 (1,3%)	0	6(4,3%)	-
Ascite refrattaria	2(1,4%)	1(0,7%)	7 (5%)	1(0,6%)	0	6(4,3%)	-
Ascesso	1(0,7%)	0	0	0	0	0	-
Reinterventi	1(0,7%)	-	-	-	-	1(0,6%)	-
Mortalità	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-

Tabella 7. Follow-up.

	Gruppo 1 (MW)			<i>tot</i>	Gruppo 2 (RF)			<i>tot</i>	<i>P</i>
	SG1	SG2	SG3		SG1	SG2	SG3		
1 mese				0%		100%		2,5%	< 0.05
Sopravvivenza	100%	100%	100%		100%	3	100%		
Recidiva locale	0.0%	0.0%	0.0%		1 (0,6%)	(1,9%)	0		
> alfa-feto	v.n.	v.n.	v.n.		v.n.	v.n.	v.n.		
Metastasi	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%			
3 mesi				2,1%		100%	100%	9,6%	< 0.05
Sopravvivenza	100%	100%	100%		100%	100%	100%		
Recidiva locale	0	2 (1,4%)	1 (0,7%)		2 (1,3%)	11 (7%)	2 (1,3%)		
> alfa-feto	v.n.	v.n.	v.n.		no	no	no		
metastasi	0.0%	0.0%	0.0%	0	0	0			
6 mesi				2,9%		100%	100%	14%	< 0.05
Sopravvivenza	100%	100%	100%		100%	100%	100%		
Recidiva locale	1 (0,7%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)		3 (1,9%)	16(10%)	3 (1,9%)		
> alfa-feto	v.n.	v.n.	v.n.		v.n.	v.n.	v.n.		
Metastasi	0.0%	0.0%	1 (0,7%)	0.0%	0.0%	0.0%			

BIBLIOGRAFIA

1. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S72-78.
2. Kew MC: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181-182: 35-38.
3. El-Serag HB: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2000; 5: 87-107.
4. Di Bisceglie AM: Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13: S169-171.
5. Aung TH; Po YC; Wong WK: Hepatocellular carcinoma with metastasis to the skull base, pituitary gland, sphenoid sinus, and cavernous sinus. *Hong Kong Med J* 2002; 8: 48-51.
6. Montalto G; Cervello M; Giannitrapani L; Dantona F; Terranova A; Castagnetta LA: Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
7. Qin LX; Tang ZY: Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 385-391.
8. Rode A; Bancel B; Douek P; Chevallier M; Vilgrain V; Picaud G; Henry L; Berger F; Bizollon T; Gaudin JL; Ducerf C: Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 327-36.
9. D' Onofrio M; Rozzanigo U; Caffarri S; Zogno A; Procacci C: Contrast-enhanced US of hepatocellular carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107: 293-303.
10. Marsh JW; Dvorchik I; Bonham CA; Iwatsuki S: Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000; 88: 538-543.
11. Llovet JM; Bru C; Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19: 329-338.
12. Bruix J; Sherman M; Llovet JM; Beaugrand M; Lencioni R; Burroughs AK; Christensen E; Pagliaro L; Colombo M; Rodes J: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
13. Llovet JM; Burroughs A; Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-1917.
14. 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 Mar 14;334(11):693-9.

15. Dindo D, Pierre Alain Clavien. Classification of Surgical complication. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 205-210
16. Steve A Curley Radiofrequency ablation of malignant liver tumors *The oncologist* 2001; 6: 14-23
17. Buscarini E, Savoia A, Brambilla G et al Radiofrequency thermal ablation of liver tumors *EurRadiol* 2005 15:884-89
18. K.K. Ng, R.T. Poon, CM Lam Efficacy and safety of radiofrequency ablation for perivascular hepatocellularcarcinoma without hepatic inflow occlusion *Br J Surg* 2006 93:440-447
19. Kelvin K, Ronnie T Poon, et al Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of HCC “*J GastrointestSurg* 2008 12:183-191
20. Eren Berger, Allan Siperstein et al Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors” *Ann SurgOncol* 2008 15(10) 2757-2764
21. TiongMaddernGJ
Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2011 Sep;98(9):1210-24. doi: 10.1002/bjs.7669.Epub2011Jul15.Review
22. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience.*Ann SurgOncol*. 2010 Jan;17(1):171-8. Epub 2009 Aug 26
23. Iannitti DA, Martin RC, Simon CJ, Hope WW, Newcomb WL, McMasters KM, Dupuy
Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):120-4
24. Martin RC, Scoggins CR, McMasters Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *JSurgOncol*. 2007 Nov 1; 96(6):48
25. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Fontana F, Dionigi G, Boni L, Rovera F, Cuffari S, Fugazzo Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *Int J Surg*. 2008;6 Suppl 1:S65-9. Epub 2008 Dec 14. Review
26. Izzo F. Other thermal ablation techniques; microwave and interstitial laser ablation of liver tumor. *AnnSurgOncol* 2003 Jun; 10(5):491-3

27. Wang Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:124-31
28. Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, Strickland AD, Dennison AR, Lloyd DM. Efficacy and safety of microwave ablation for primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;21(6):599-605
29. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G; For the Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of Microwave Ablation for Liver Tumors: Results of a Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Aug 11.
30. Itoh S, Ikeda Y, Kawanaka H, Okuyama T, Kawasaki K, Eguchi D, Korenaga D, Takenaka K. Efficacy of surgical microwave therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 Dec;18(13):3650-6. Epub 2011 Jun 15.
31. Zanusi G, Boetto R, Gringeri E, Vitale A, D'Amico F, Carraro A, Bassi D, Bonsignore P, Noaro G, Mescoli C, Rugge M, Angeli P, Senzolo M, Burra P, Feltracco P, Cillo U Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):1091-4.
32. Liu FY, Yu XL, Liang P, Wang Y, Zhou P, Yu J Comparison of percutaneous 915 MHz microwave ablation and 2450 MHz microwave ablation in large hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(5):448-55
33. Pan WD, Zheng RQ, Nan L, Fang HP, Liu B, Tang ZF, Deng MH, Xu RY. Ultrasound-guided percutaneous microwave coagulation therapy with a "cooled-tip needle" for the treatment of hepatocellular carcinoma adjacent to the gallbladder. *Dig Dis Sci.* 2010 Sep;55(9):2664-9. Epub 2009 Dec
34. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jan;17(1):171-8. Epub 2009 Aug 26
35. Boutros C, Somasundar P, Garrean S, Saied A, Espat NJ. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol.* 2010 Mar;19(1):e22-32. Epub 2009 Mar 6. Review

36. Jagad RB, Koshariya M, Kawamoto J, Papastratis P, Kefalourous H, Patris V, Porfiris T, Gevriolidis P, Tzouma C, Lygidakis NJ. Laparoscopic microwave ablation of liver tumors: our experience. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jan-Feb;55(81):27-32
37. Wang ZL, Liang P, Dong BW, Yu XL, Yu de J. Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study. *J Gastrointest Surg*. 2008 Feb;12(2):327-37. Epub 2007 Oct 18
38. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S Radiofrequency ablation versus percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas: a retrospective comparative study. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):985-9.
39. Liang P, Dong B, Yu X, Yu D, Wang Y, Feng L, Xiao Q. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):299-307. Epub 2005 Feb 24
40. Lai EC, Tang CN et al The evolving influence of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on patient with HCC *Am J Surg* 2008 Nov ; 196 (5)736-740
41. Santambrogio R, Opocher E, et al Impact of intraoperative ultrasonography in laparoscopic liver surgery *SurgEndosc* 2007 Feb;21(2):181-8
42. Santambrogio R, Costa M, Opocher E, et al Laparoscopic RF of HCC using ultrasound –guided selective vascular occlusion *SurgEndosc* 2008 Sept;22(9):2051-5

Si ringrazia in particolar modo il Prof. M. Miccini per aver collaborato alla stesura della tesi, il Dott. S. Mandetta per il contributo offerto nello studio ecografico dei pazienti ed il Prof U. Cillo, Responsabile dell'Unità Epatobiliare e Centro Trapianti dell'Università di Padova, che con la sua equipe ha collaborato attivamente a questo studio.