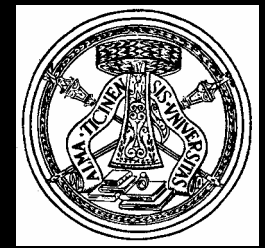




Diagnostica Ecografica dell'HCC

C. Filice



*Dir.Scuola di Ecografia Internistica
Malattie Infettive e Tropicali IRCCS.S.Matteo -Università di Pavia*

HCC

“THE NUMBER OF PAPERS PUBLISHED ON HCC INCREASED REMARKABLE FROM THE LAST YEAR AND THE PREVALENCE OF HCV HAS INCREASED THE INCIDENCE OF THIS MALIGANCY.....”

CURR.OPINION GASTROENTEROL, 19 (3) : 2003

Prevenzione?

**Diagnosi
e
Stadiazione?**

**HCC
Problemi aperti**

Follow-up?

Trattamento?

..... E ancora problemi di “Studi clinici corretti”

HCC: Popolazione a rischio

**Infezione cronica da HBV e/o HCV; HIV; Esposizione ad aflatossine
Alcool, Emocromatosi.**

**(Minor importanza : CPB, M. Wilson, Deficit alfa1 antitripsina,
Epatiti Autoimmuni)**

Cirrosi di qualunque etiologia

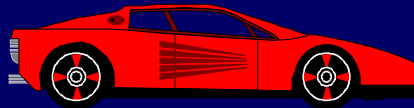
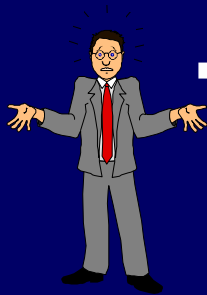
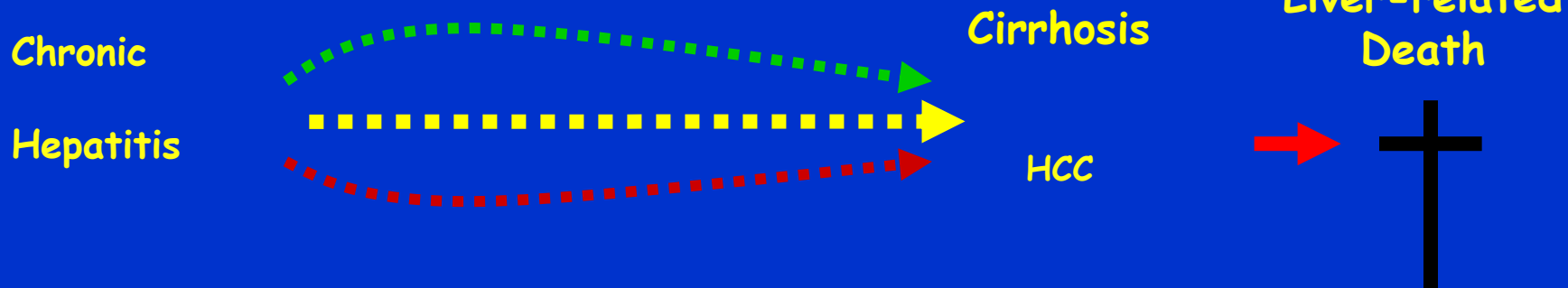
RISCHIO PIU' ELEVATO:

Presenza di L.N.R e/o irregolare rigenerazione

AFP > 100 ng/ml

Coesistenza di più fattori di rischio (HBV+HCV+HIV+Alcolismo)

HCV, HBV Cofactors and disease progression



HIV-1

Host factors

(gender, age, race, genetic factors
obesity, diabetes, steatosis)

HBV-HCV

Alcohol

HCC ED HIV

- L'ETA' MEDIANA (43 aa) RISULTA SIGNIFICATIVAMENTE PIU' BASSA RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE (63 aa);

-L'INFEZIONE DA HCV PIU' ALTA (41% vs 23%);

-LA PRESENZA DI METASTASI EXTRAEPATICHE ED EXTRANODALI SIGNIFICATIVAMENTE PIU' ELEVATA (23% vs 5%)

-LA MORTALITA' SIGNIFICATIVAMENTE PIU' ELEVATA (58% NEI PRIMI 6 MESI)

HCC ED HIV

LA COINFEZIONE DA HIV E' ASSOCIATA AD UNA EVOLUZIONE PIU' RAPIDA DELL'EPATITE CRONICA SOSTENUTA DA HCV, PIU'RARAMENTE DA HBV, VERSO L'HCC. DOBBIAMO ATTENDERCI PER IL FUTURO UN AUMENTO DELLA CASISTICA.

AM.J. OF GASTROENTEROLOGY,97,1598-1606;2002

QUAL'E'IL PESO DELLA COMPARSA DELL'HCC NELLA PROGnosi "QUOAD VITAM" DI QUESTI PAZIENTI E QUALI SONO LE STRATEGIE DI SCREENING E DI TERAPIA CHE DEVONO ESSERE IMPLEMENTATE NEL "MANGEMENT" DEI PAZIENTI HIV CON FATTORI DI RISCHIO PER HCC?

HCC : Tempi e Modalità di screening

**US ed AFP : Nessun RCT ha mai dimostrato la loro efficacia.
Miglior rapporto costo/beneficio.**

Tempo necessario perché una lesione non visualizzabile si accresca fino a 2 cm. = 4-12 mesi.

Per individuare un sHCC (< 3 cm.), l'intervallo fra un controllo ed il successivo viene stabilito in 6 mesi.

US ed AFP andrebbero eseguiti ogni 3 mesi nelle seguenti condizioni:

Presenza di nodulo >1 cm. // AFP costantemente elevata

Presenza di condizioni favorevoli a una crescita accelerata (HIV)

HCC : Interpretazione degli Es. di Screening

AFP: Sensibile ma non Specifica.

Nei paz.con ECA Sensibilità= 87% ; Specificità= 31%

Nei paz. con cirrosi Sensibilità= 83% ; Specificità= <20%

Livelli di AFP > 400 ng/ml sono patognomonici
> 200 ng/ml fortemente suggestivi

NEL 2001, “Necrologio” dell’AFP

NEL2001/2002 , Lavori di scuola Giapponese abbassano questo limite
a 100 ng/ml

> 50 ng/ml se associati ad aumento delle SGOT/SGPT
determinano un rischio maggiore di 4 volte.

**In ogni caso è sempre da valutare con attenzione un aumento del
doppio del valore rispetto al controllo precedente.**

ALTRI MARCATORI = DCP ? - 8 OHdG ?

HCC : Interpretazione degli Es. di Screening.

Ecografia (US) : Teoricamente visibili anche lesioni < 1 cm.

US : Sensibilità > 90% (lesioni \geq 3 cm.)

60-90% (lesioni 2-3 cm.)

40-60% (lesioni < 2 cm.)

Aumento della Sensibilità con il color-power-Doppler

LINE 10



hcc

F3.5 G55 C4 PH05

SIZE 1mm 2mm 3mm 4mm 5mm 10mm

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico:

Ecografia con m.d.c. (CEUS)

TC spirale / TC multislice

RM multifasica o dinamica

Biopsia

Ecografia intraoperatoria (EIO)

(MENO UTILIZZATI)

Angiografia

Arteriografia-TC ; Arterioportografia-TC ;TC con Lipiodol

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico :

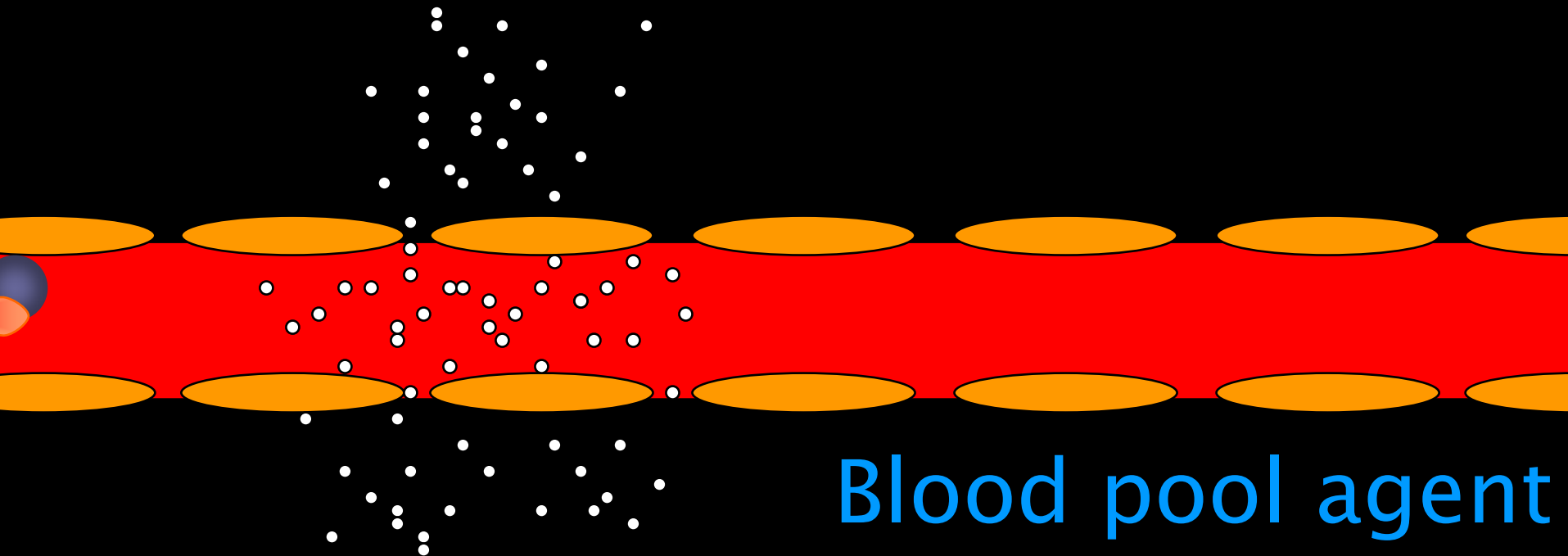
CEUS

Accuratezza Diagnostica paragonabile alla TC spirale.

Consente uno studio accurato della vascolarizzazione intratumorale ed, entro certi limiti, anche della differenziazione e velocità di accrescimento

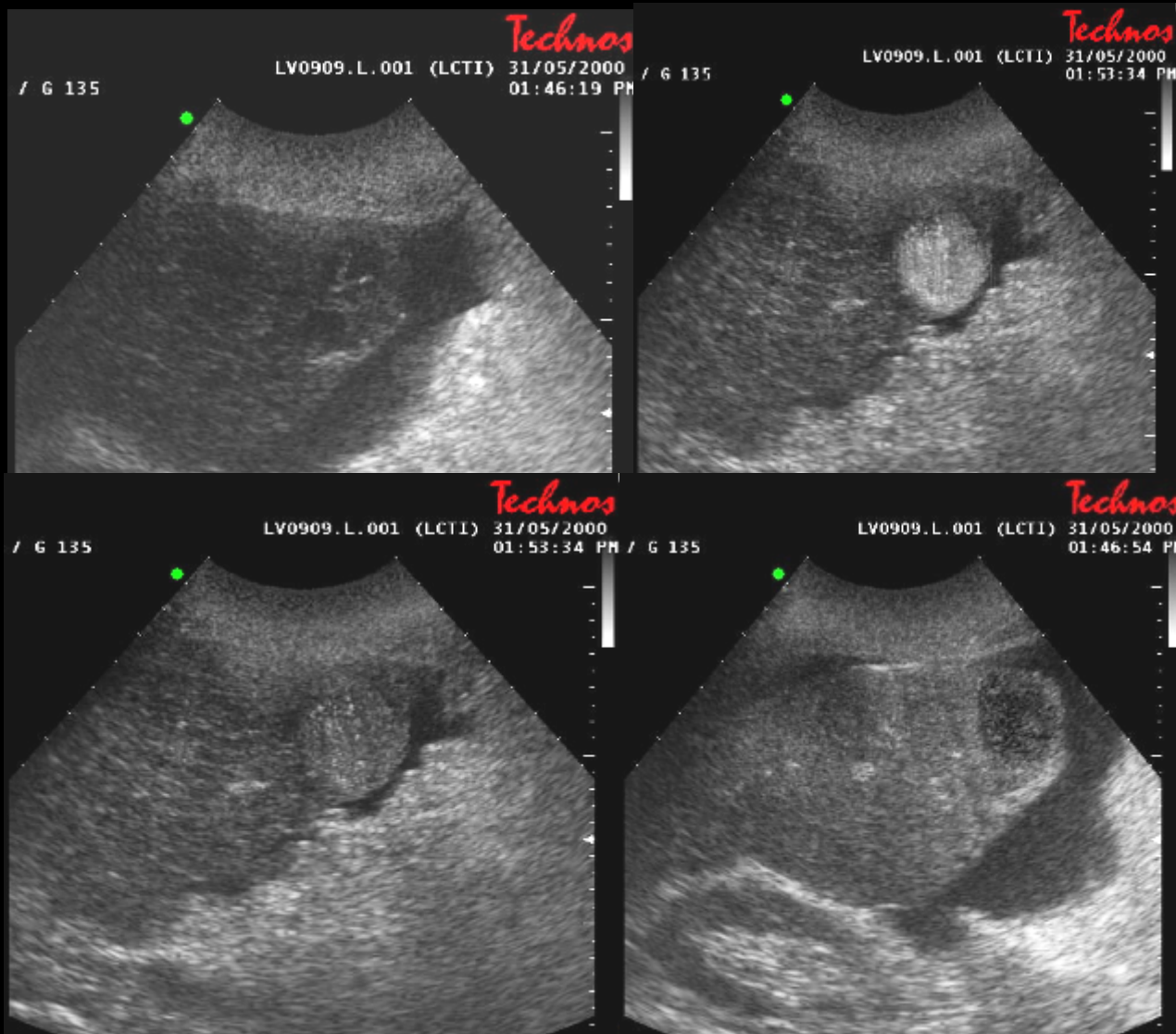
**Non è ancora stata validata in Linee Guida ufficiali
(Impiego suggerito - AISF,2003--MEDSCAPE RAD.2003)**

Mezzi di contrasto e US



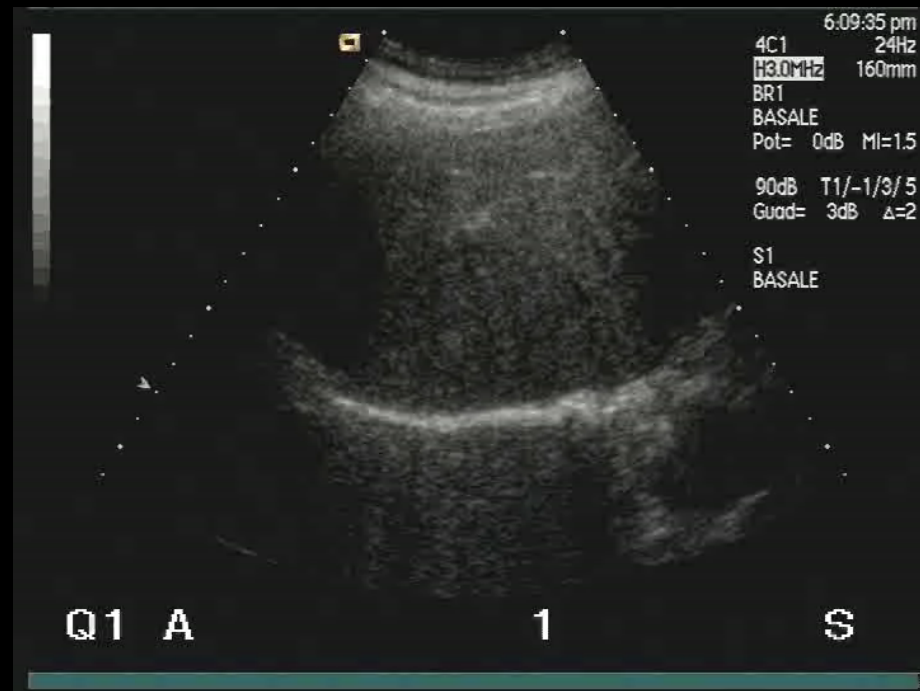
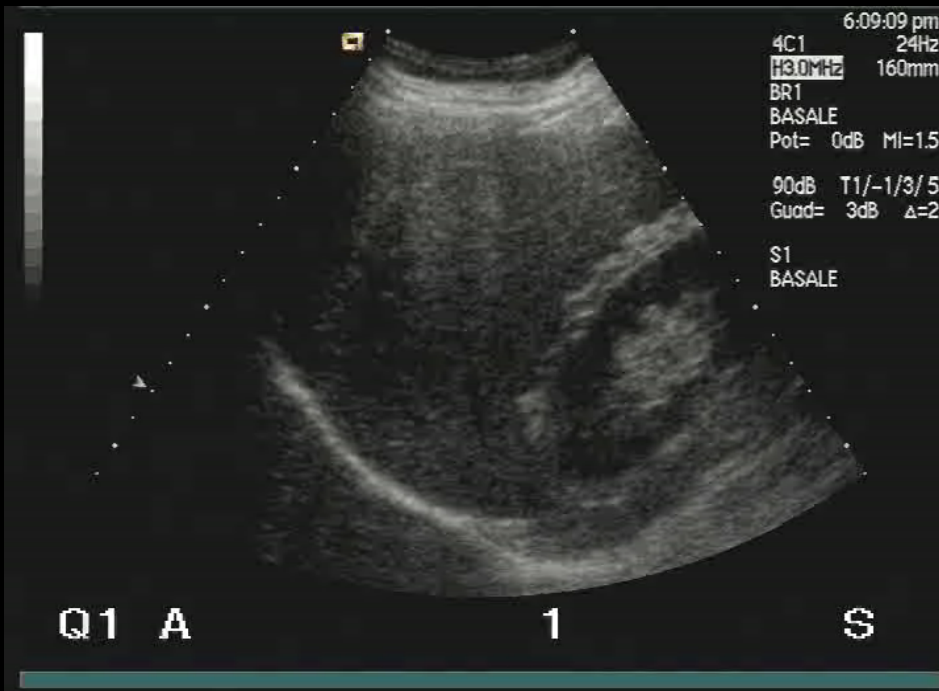
Blood pool agent

Hepatocellular Carcinoma



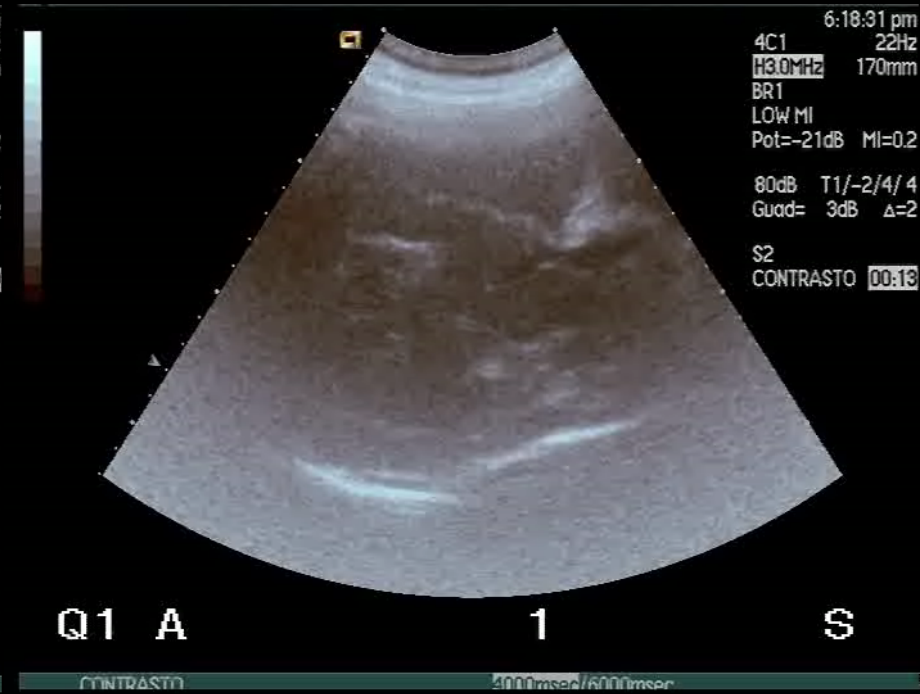
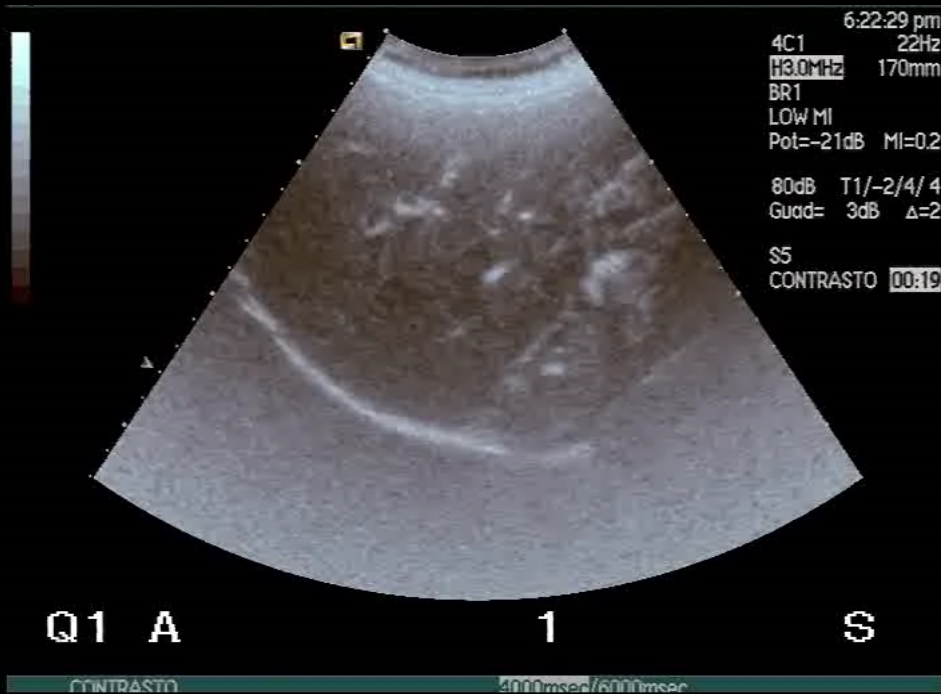
Liver lesion detection

SonoVue®



Liver lesion detection

SonoVue[®]



HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico

TC spirale

Consente lo studio della distribuzione del m.d.c. durante la fase arteriosa (precoce), portale e tardiva di equilibrio.

Sensibilità = 79-84% (HCC 2-3 cm.)

65% (HCC 1-2 cm.)

34% (HCC < 1 cm.)

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico

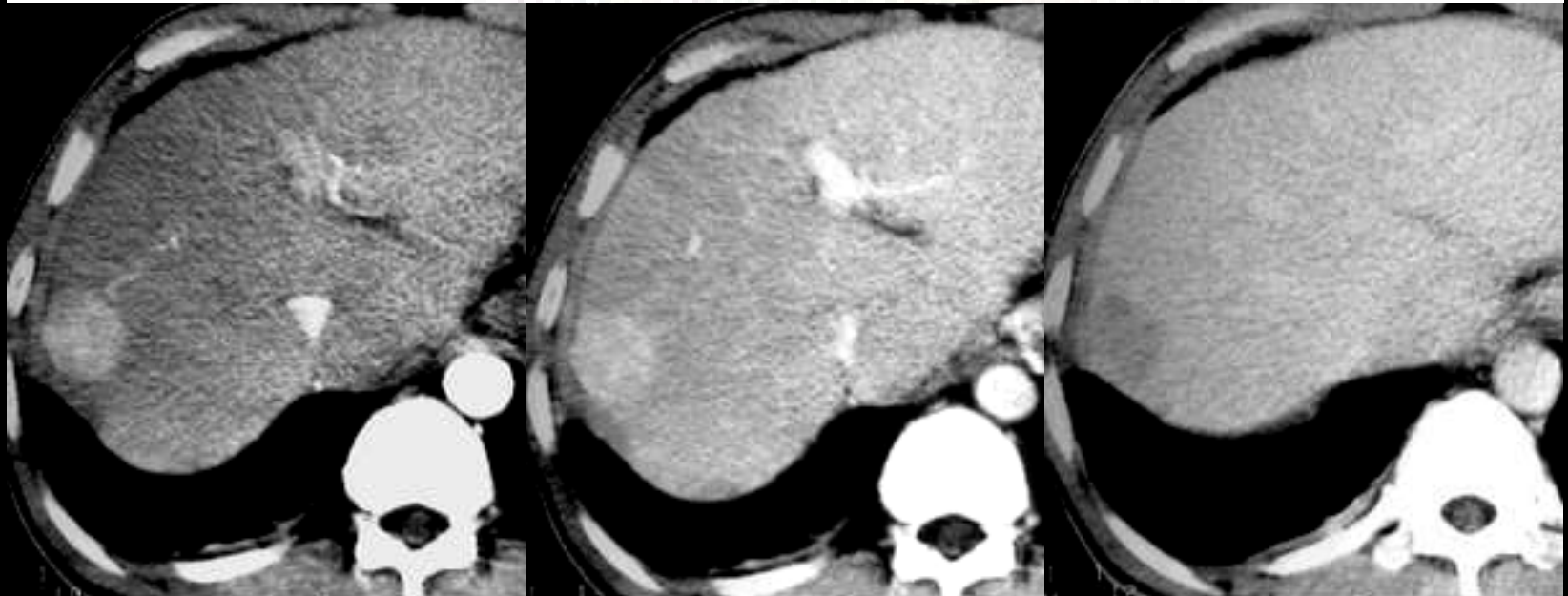
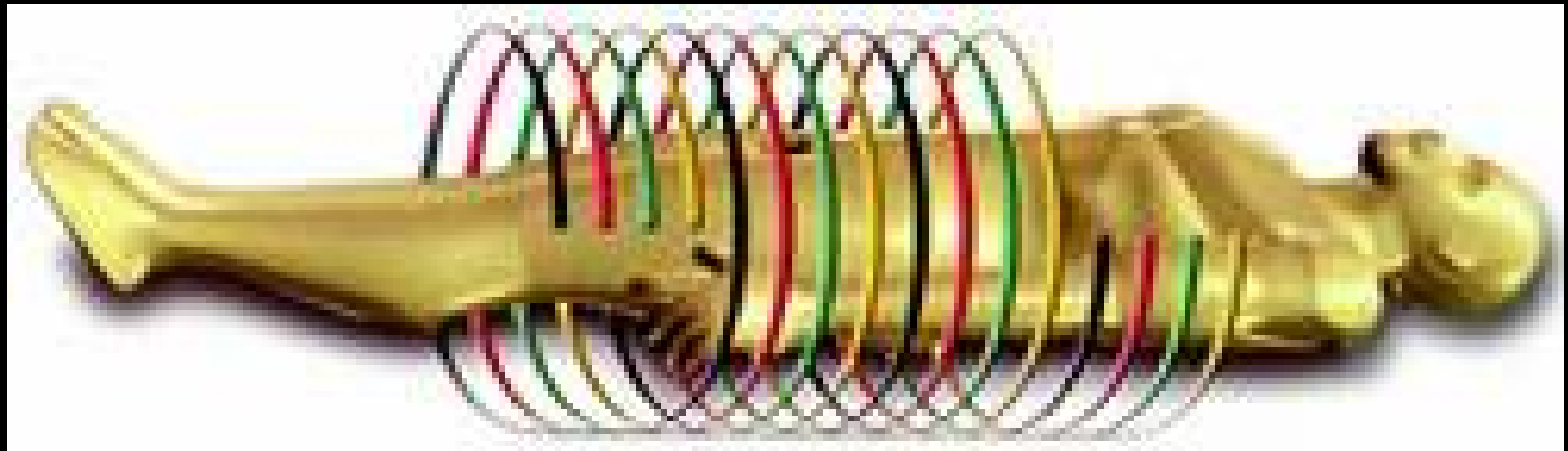
TC spirale multislice

**Utilizza più rilevatori che agiscono contemporaneamente.
Migliora la ricostruzione dell'immagine.
Tempi d'esame nettamente più brevi.**

**Sensibilità = 93-97% (HCC > 2 cm.)
77-81% (HCC < 2cm.)**

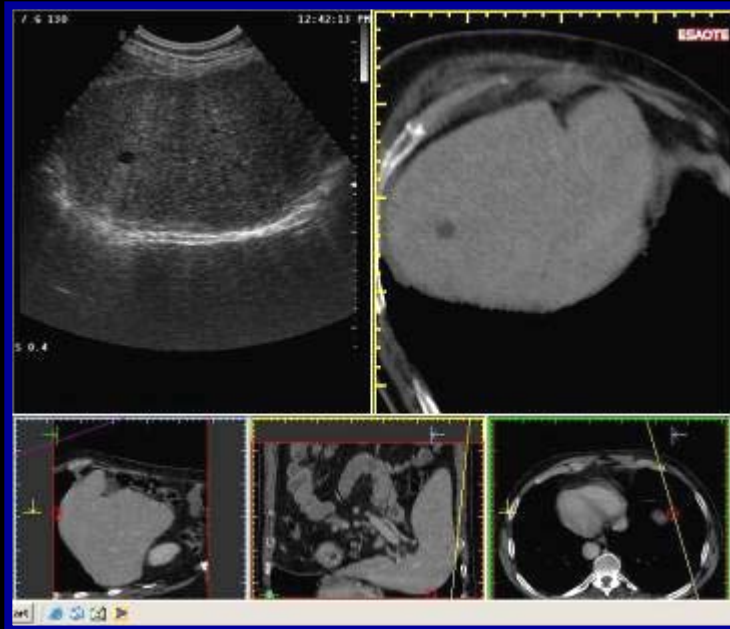
MEDSCAPE RADIOL. 2003 (APRIL)

Multidetector-row CT

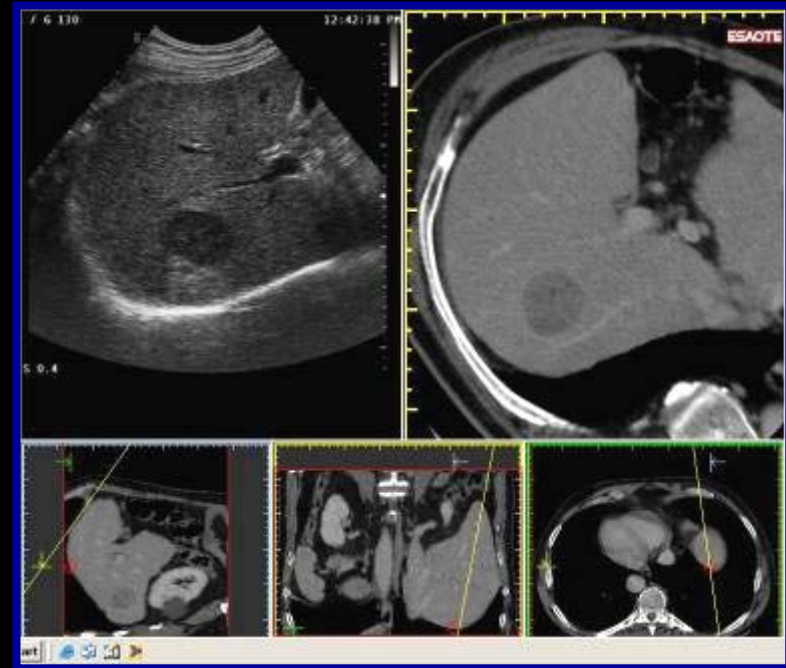




US-TC Fusion



Cisti epatica



HCC

CEUS-TC Fusion



HCC: Contrast Enhanced US (portal phase) e TC basale

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico

RM Multifase o Dinamica

Permette di differenziare la fase arteriosa da quella venosa.

Meno diffusa.

La qualità dell'immagine decade nei casi di cirrosi avanzata.

Sensibilità = 82% - 94% (HCC 2-3 cm.)

70% - 83% (HCC 1-2 cm.)

55% - 71% (HCC < 1cm.)

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico

Biopsia

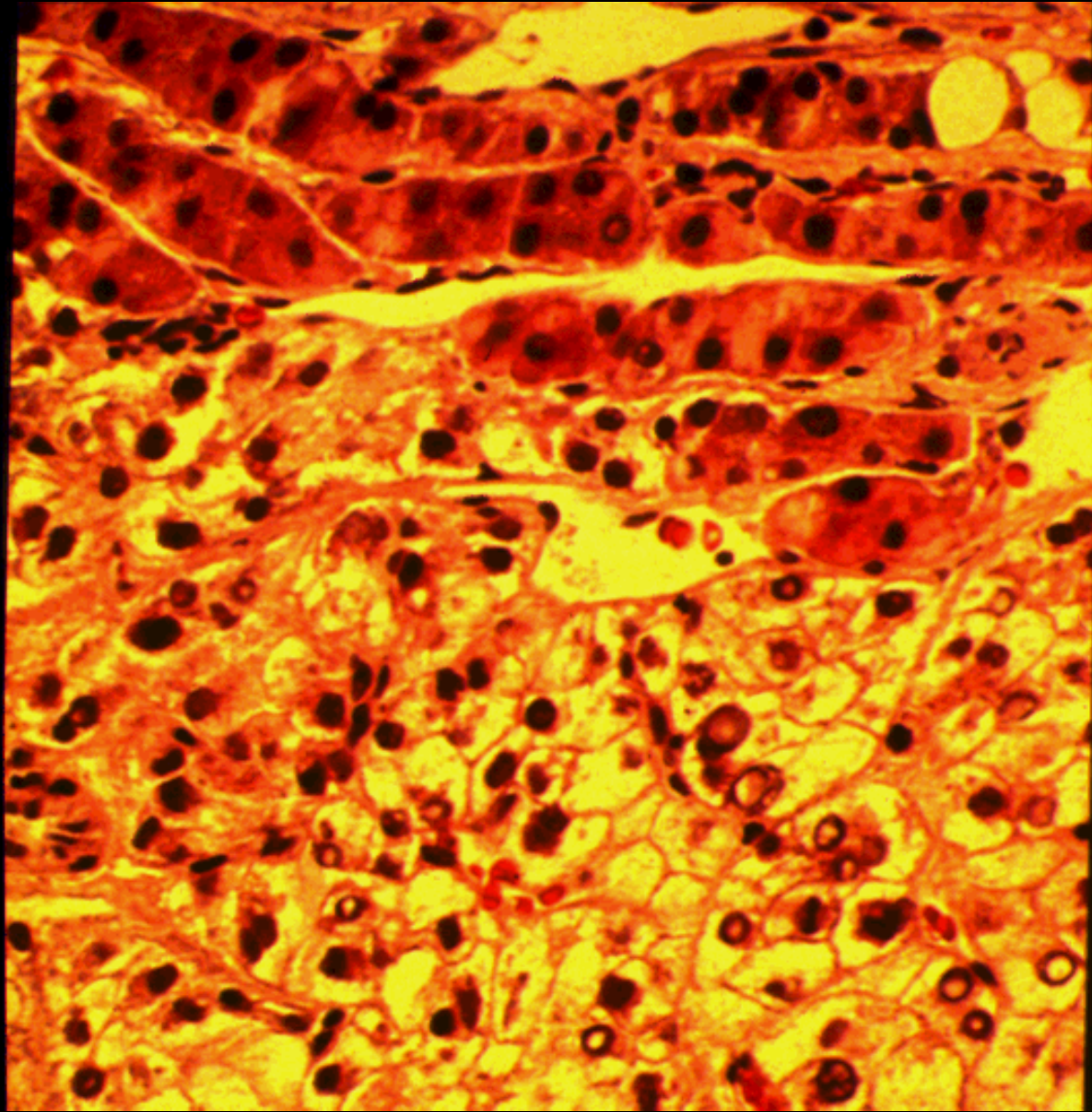
Generalmente eseguita sotto guida US (più raramente TC) con aghi 21-22 G.

La sensibilità è migliorata con l'uso della doppia tecnica (prelievo cito-istologico) e risulta pari al 83-87% per lesioni > 2.5 cm.

La Negatività non esclude la diagnosi di HCC.

Rischio di disseminazione praticamente inesistente





HCC

DIAGNOSI

IMAGING O BIOPSIA?

HCC

DIAGNOSI

**“Is Second Biopsy Helpful in
The Diagnosis of
Hepatocellular Carcinoma
with a first Negative
Biopsy?”**

C. Filice e Coll. AJG. 95, 12,
2000.

HCC

STADIAZIONE “CERTEZZE”

“La Diagnostica pre-operatoria sia clinica che d’immagine tende a sottostadiare le lesioni focali epatiche (primitive ,ma in particolare secondarie) sia per numero che per dimensioni .”

“Imaging e Valutazione Emodinamica nella Diagnostica Epatologica”
AISF 2003

TECNICHE D’IMAGING

CEUS (Lencioni R. Eur. Radiol. 2002 ; AISF 2003)

CT AND RM (Sica GT. Clin.Liver Dis.2002; Pedro MS. Clin.N.Am.2002)

PET (Rydzewski B. AJR.2002)

IUS and CEUS (Filice C. AJR.2002)

“ I.O. enhanced diagnosis in 30% of pts and changed the surgical approach in in 20% , by revealing more lesions, by defining the relationship between neoplasia and vascular structures and by improving discrimination between benign and malignant lesions”

HCC : Es. di Approfondimento Diagnostico

Ecografia Intraoperatoria (E.I.O)

Tecnica non routinaria.

**Eseguibile sia per via Laparoscopica che Laparotomica,
sia di “base” che con m.d.c.**

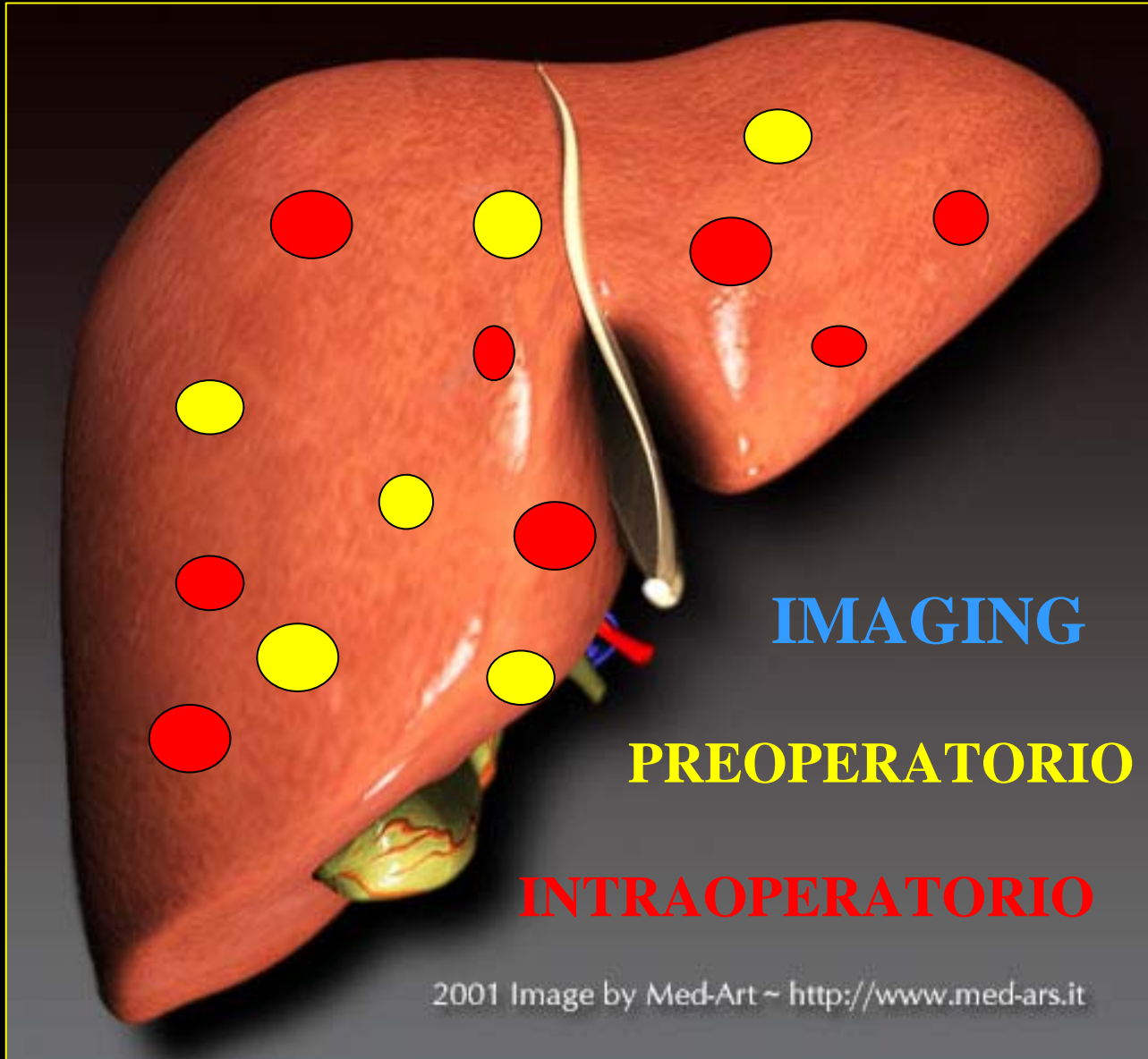
Attualmente rappresenta il “Gold Standard”

Sensibilità = 98-99% (HCC 2-3 cm)

94-95% (HCC 2 cm)

86-88% (HCC < 1cm)

BNCT- interventivo



IMAGING

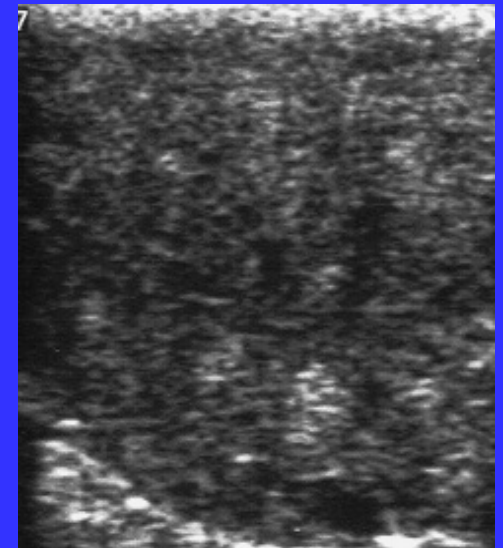
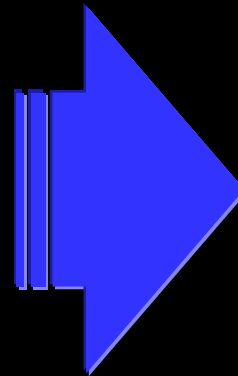
PREOPERATORIO

INTRAOPERATORIO

- *Ecografia intraoperatoria come guida alle resezioni*

**LUS evita inutili laparotomie nel 63% dei casi non resecabili
e cambia l'approccio chirurgico nel 30%**

Lo CM et al. Ann Surg, 1998; 227(4): 527---- Filice C. A.J.R.2002



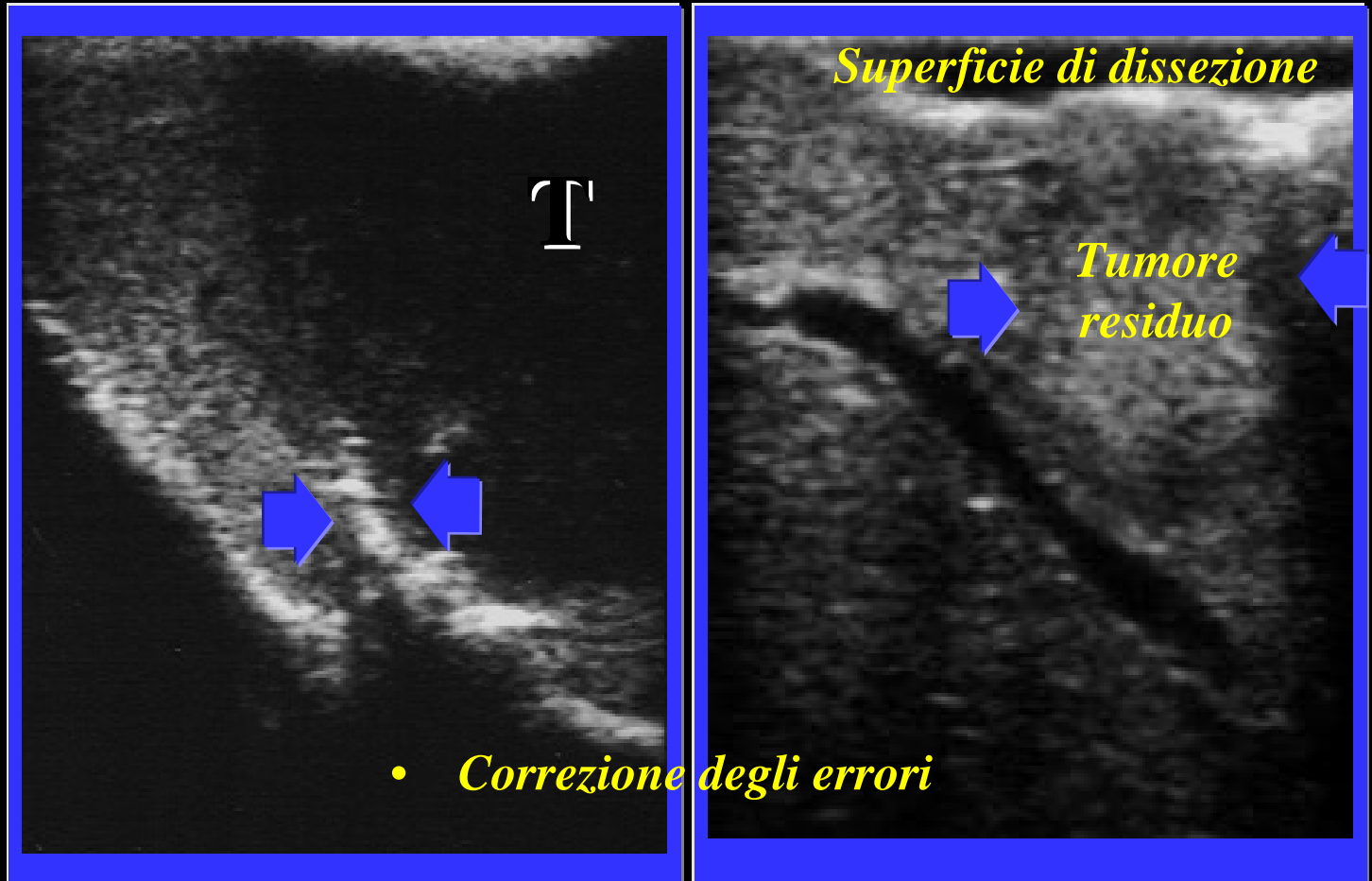
Importante il ruolo della LUS nella selezione dei pz candidati al OLT

- *Ecografia intraoperatoria come guida alle resezioni*

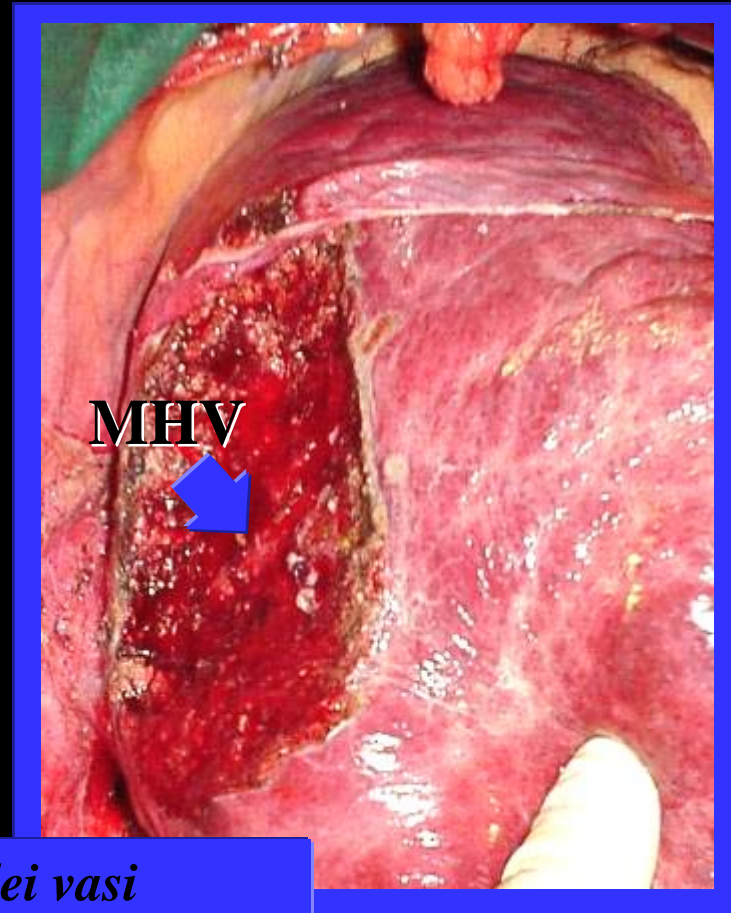
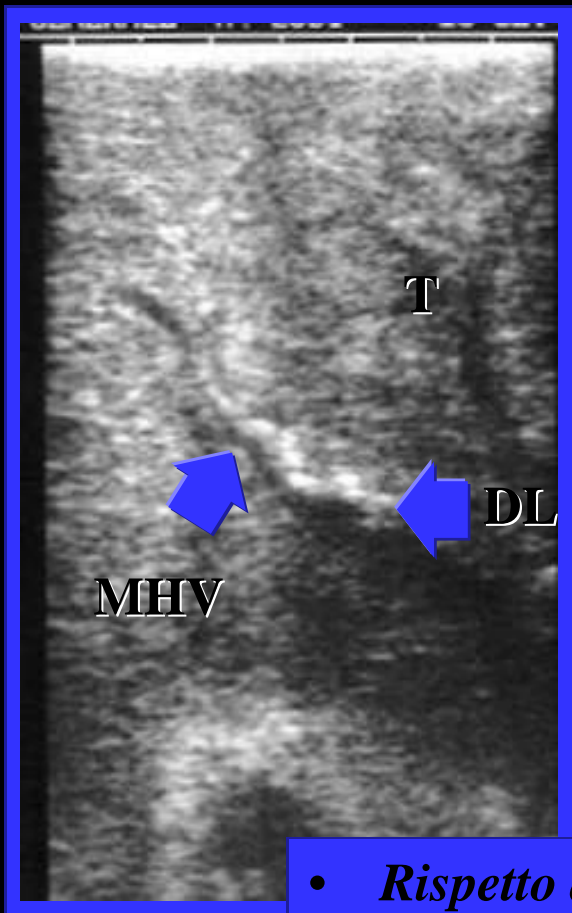


- **Precisa collocazione segmentaria delle lesioni**

- *Ecografia intraoperatoria come guida alle resezioni*

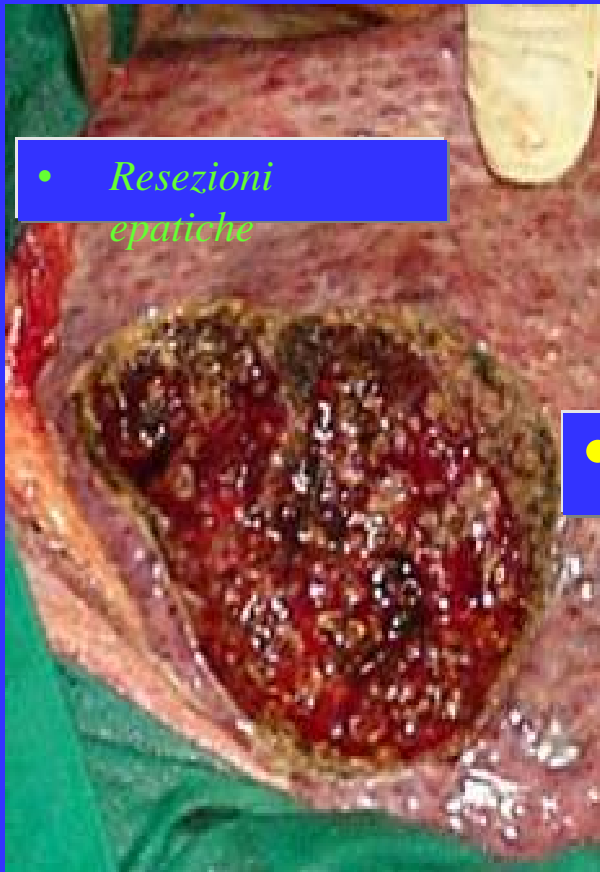


- *Ecografia intraoperatoria come guida alle resezioni*

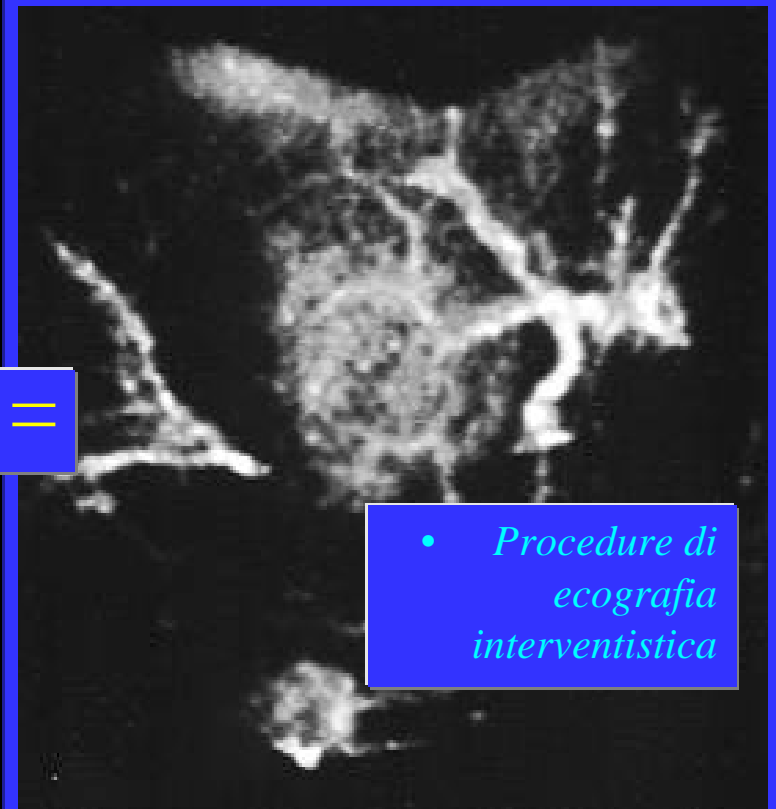


- *Rispetto dei vasi*

- *Ecografia intraoperatoria come guida alle resezioni*



- *Resezioni epatiche*



- *Procedure di ecografia interventistica*



HCC : Indagini pre-Terapia

Corretta Stadiazione della Neoplasia

Corretta valutazione condizioni generali del paziente.

-**Es. Biumorali.** (valutazione Child)

-**AFP.**(confronto pre e post-terapia)

-Valutazione quantitativa funzionalità epatica

US;color-powerDoppler; CEUS. (Stadiazione, Trombosi portale, Ascite)

TCs o TCs multislice o RM Dinamica.

TC “total body” o Scintigrafia ossea. (Escludere secondarietà)

Ricerca “osteopontina”- Nature Medicine ,2003

Es.Angiografici. (solo per procedure di chirurgia epatica maggiore e/o Chemioembolizzazione)

Biospia. (Se non si procede a resezione, per indagini citoistologiche per eventuale chemioterapia)

What needs to know before treatment?



HCC

- HCC coexists with an underlying chronic liver disease
- L.T. is the only CURATIVE therapy
- When L.T. is not feasible all other options can be only PALLIATIVE
- Resection may be one possible option at the initial detection in selected patients
- Percutaneous interventional therapies are the options more often used (PEI, RF, sTACE)

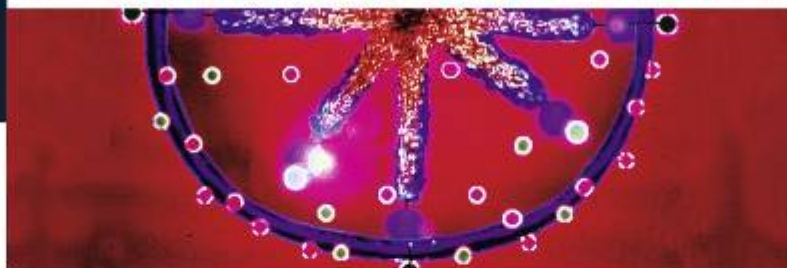
HCC : TERAPIA

CHIRURGICA (Trapianto; Resezione) = Intento Radicale

LOCOREGIONALE = Intento Radicale e/o Palliativo

MEDICA = Attualmente Intento solo Palliativo

1st **INFECTIOLOGY TODAY**



ORDINE DEI MEDICI
E DEGLI ODONTOIATRI DELLA
PROVINCIA DI SALERNO



AZIENDA OSPEDALIERA
"O.O. RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona"
SALERNO

“L'infettivologia del terzo millennio: dall'isolamento all'integrazione”

PAESTUM 13 • 14 • 15 maggio

Segreteria Scientifica
Alfonso Campagna
Vincenzo D'Aiuto
Alfonso Masullo
Rodolfo Punzi



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

**Presidente
del Convegno**
Maurizio Mazzeo

 Synergie s.a.s.

BCLC Staging and treatment schedule

HCC

Stages A-C

Okuda 1-2, PS 0-2, Child-Pugh A-B

Stage D

Okuda 3, PS >2, Child-Pugh C

Early stage (A)

Single or 3 nodules < 3cm, PS 0

Intermediate stage (B)

Multinodular, PS 0

Advanced stage (C)

Portal thrombosis, M1
PS 1-2

Terminal stage (D)

Single

3 nodules \leq 3cm

Portal pressure/
bilirubin

Increased

Associated diseases

Portal thrombosis,
M1

Normal

No

Yes

No

Yes

Resection

Liver Transplantation

PEI / RF

Chemoembolization

New
Agents

Curative Treatments

Randomized controlled
trials

Symptomatic
treatment

HCC: LDLT

Transplantation of liver grafts from living donors into adults-too much, too soon.

Cronin DC, NEJM, 2001

“The debate and dialogue.....constitute de best way to optimize the use of this innovative tecnology”.

Miller C, Delmonico F (Letter), NEJM, 2001

“Can we refuse to offer these patients transplantation where a healty living donor provides the graft?”

Shaked A, Lucey M (Letter), NEJM, 2001

HCC: L.T.

**CURRENT RECOMMENDATION FOR
TRANSPLANTATION OF HIV-POS. PTS.**

Medscape-Transplantation,4(2) 2003

**QUESTION:What are the current
recommendation regarding people who are HIV-
pos. receiving Kidney or liver transplantation?**

RESPONSE from John J. Fung (Pittsburgh PA)

Posted 10.24.2003

HCC: TERAPIA

CHIRURGICA (RESEZIONE)

**E' CONSIDERATA LA MIGLIORE OPZIONE
TERAPEUTICA PER PAZIENTI CON HCC SU FEGATO
NON CIRROTICO O IN CHILD A.**

(1 LESIONE < 5 cm. O FINO A 3 LESIONI < 3 cm.)

Indicazioni e risultati migliorabili con EIO.

CRITERI DI INCLUSIONE:

- FEGATO SANO, O CON ECA O IN CHILD A**
- FUNZIONALITA' EPATICA RESIDUA > 66%**
- ASSENZA DI I.P.**
- BIL. E TRANSAMINASI NORMALI**
- SEDE/I AGGREDIBILI**

Candidabili soltanto il 15-30% dei pazienti

Sopravvivenza = a 3 aa.= 71-78% ; a 5 aa.= 50%

Recidive = a 3 aa.= 50% ; a 5 aa.= 70%

HCC : TERAPIA

LOCOREGIONALE

PERCUTANEA

LAPAROSCOPICA

US GUIDATE

INTRAOPERATORIA

ARTERIOSA

Percutaneous ablation techniques

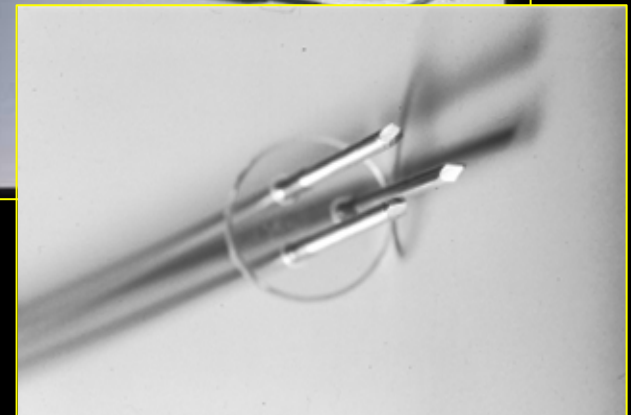
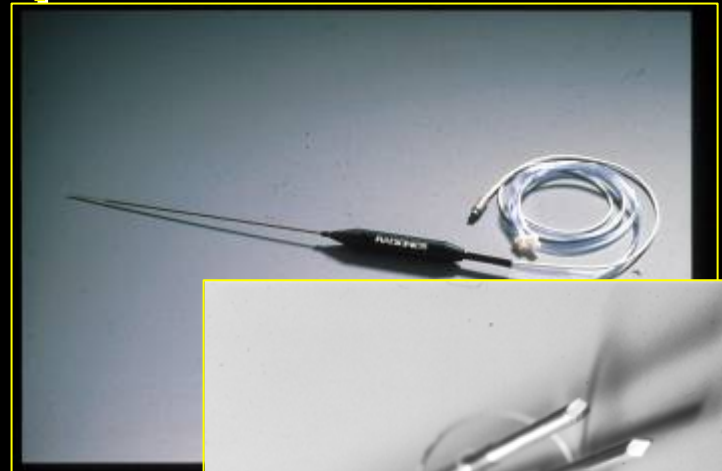
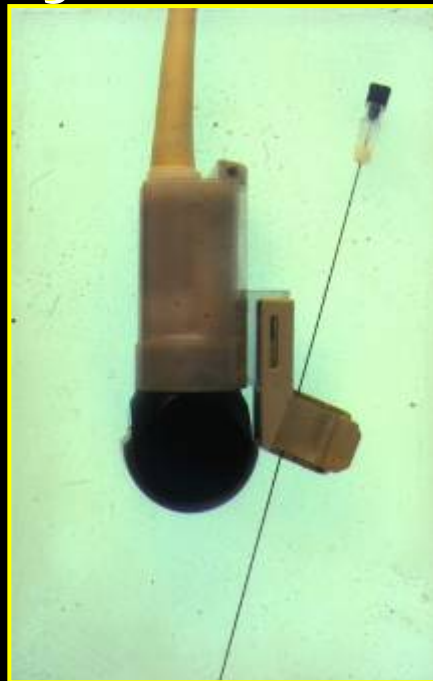
- **Palliative treatments for advanced patients (1986)**
- **Alternative to surgery (1995)**
- **Curative treatments* (2000)**

****EASL Conference Barcellona-2000***

Percutaneous ablation techniques

Treatment modalities which allow the introduction of a damaging agent directly into the neoplastic tissue

- **Easy**
- **Efficacy**
- **Safe**
- **Cheap**



HCC: PROTOCOL

- Liver function
- US + mdc (in selected cases)
- Spiral CT
 - arterial phase 25sec → enhancement
 - portal phase 60 sec → equilibrium or wash-out
 - late phase 300 sec → wash-out

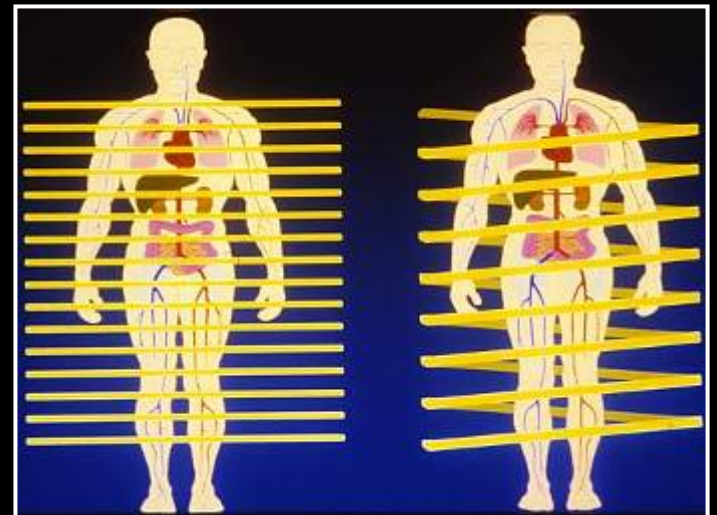
- Tumor Marker :

AFP > 200 ng/ml

DCP > 2 ng/ml

Requirements

- PT > 40%
- PLT > 40.000 mm³



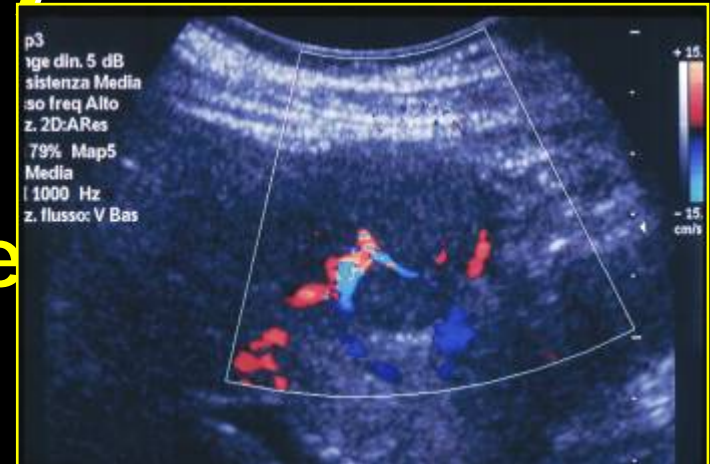
HCC : Image-guided Percutaneous Treatments: Protocol

- In-hospital admission -3 days
- Antibiotic therapy -3 days
- General anesthesia / sedation
- Prior to discharge: liver function, clotting, CT / CEUS
- Follow-up 4 months

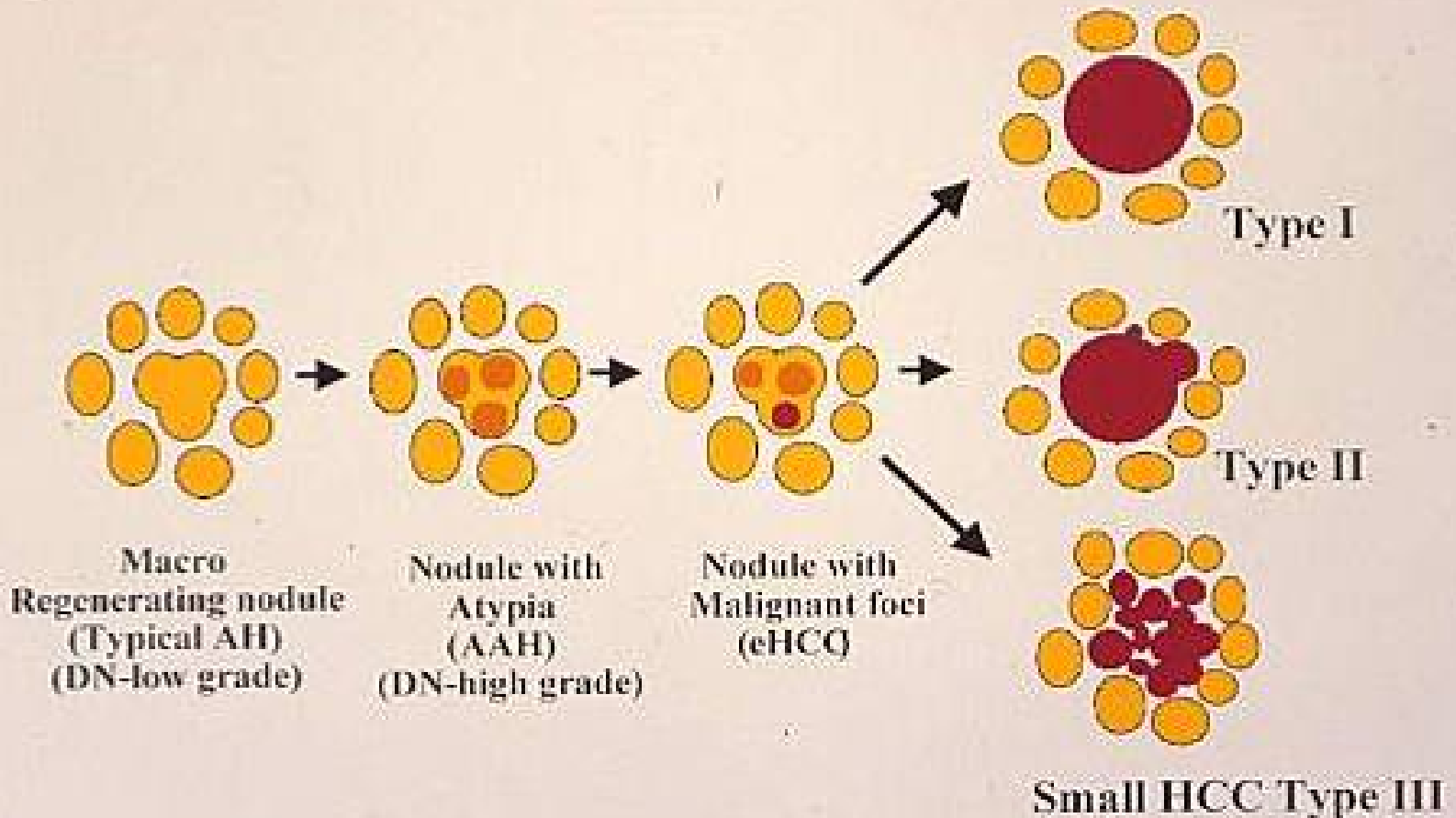
The response is considered complete when CT scan or CEUS show the total disappearance of enhancement within the tumor

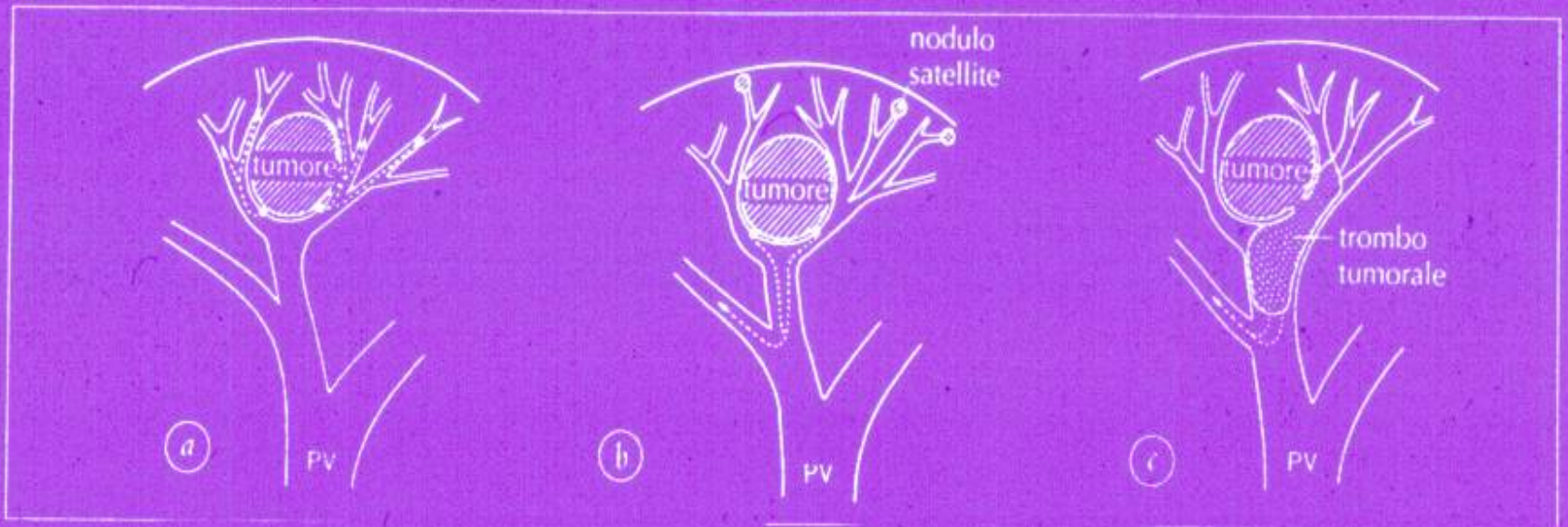
Results of Image-guided Percutaneous Treatments in hepatic tumors depends on:

- Histological type
- Natural history of disease
- Number of lesions
- Size
- Site



Early detection of HCC: understanding hepatocarcinogenesis





HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (ALCOLIZZAZIONE)

E'IL TRATTAMENTO PIU' DIFFUSO E MEGLIO STUDIATO.

VANTAGGI: Minima invasività; semplicità di esecuzione

Non comporta perdita significativa di tessuto “sano”

TECNICA: CONVENZIONALE (sedute multiple ;1-8 cc. Alcol)

“ONE SHOT” (seduta unica ; > 50 cc.Alcol)

Criteria di inclusione:

CLIP \leq 4; Assenza di localizzazioni extraepatiche

Lesione singola < 5 cm. Fino a 3 lesioni < 3cm.

Tecnica “one shot”= Lesioni maggiori.

CONTROINDICAZIONI:

Ascite; severa coagulopatia?; Ittero ostruttivo; Vicinanza alla colecisti? Sede “difficile”. Paz. Obesi e/o meteorici.

Per “**one shot**”, Iperfibrinolisi; Varici a rischio; Iperensione polmonare e/o portale; controindicazioni all'Anestesia Generale

HCC : TERAPIA

LOCOREGIONALE (ALCOLIZZAZIONE)

COMPLICANZE (RARE):

Emoperitoneo; Emobilia; Colangite; Peritonite Biliare ; Disseminazione.
Per la “one shot”: scompenso cardiaco.

SOPRAVVIVENZA:

T.convenzionale = a 5 aa.

48% (HCC <5cm)

36% (3 lesioni < 3 cm.)

T.”one shot” = a 3 aa.

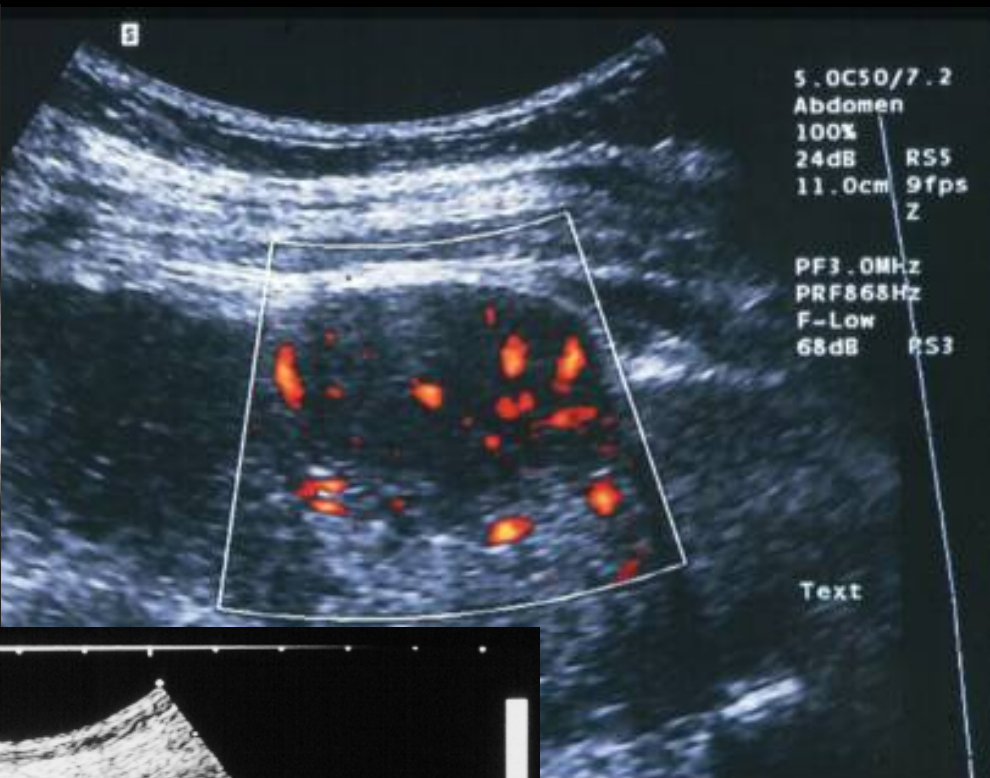
42% (Hcc 5-8.5 cm)

RECIDIVE: SIMILI ALLA CHIRURGIA (RESEZIONE)

a 3 aa.= 50%; a 5 aa.= 70%

0 1 10 10

NT



HCC : TERAPIA

LOCOREGIONALE (IPERTERMIA INTERSTIZIALE)

**SVILUPPO A LIVELLO DELLA NEOPLASIA DI T°
ELEVATE CHE DETERMINA LA COAGULAZIONE E
NECROSI DEL TESSUTO TUMORALE.**

TECNICA: ONDE A RADIOFREQUENZA (RF)
(E' la metodica più utilizzata)
MICROONDE
LASER

RF = Aghi uncinati retrattili
Ago "freddo"

**Si ottiene un'area di necrosi fra 3-5 cm.,che puo' essere
aumentata con lo "Stop Flow"**

HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (RF)

CRITERI DI INCLUSIONE: Analoghi all'Alcolizzazione

METODICA: CONVENZIONALE

(per via percutanea, US e/o più raramente TC guidata.
Sedute ripetibili -intervallo minimo 3 mesi-)

LAPAROSCOPICA

(E.I.O. guidata, sedi "difficili"

Vicinanza a Colecisti e/o visceri cavi, Terapia combinata)

LAPAROTOMICA

(E.I.O. guidata, pregressi interventi -Aderenze-
Terapia combinata)

HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (RF)

CONTROINDICAZIONI:

(solo per via percutanea)

(solo per via laparoscopica,
laparotomica)

Ascite, Varici, Ittero ostruttivo

Coagulopatie ?, Vicinanza Grandi

Vicinanza Colecisti e/o VBP

Condizioni controindicanti Anestesia
generale

COMPLICANZE: “a breve termine”:

Dolore, versamento pleurico dx. autolimitante

Maggiori : Emoperitoneo, Emobilia

Disseminazione (rara)

SOPRAVVIVENZA: A 5 aa. 49% (come PEI)

Mancano ancora dati sufficienti!!



9:22:38 am

4C1 11Hz

4.0MHz 160mm

Addome Generale

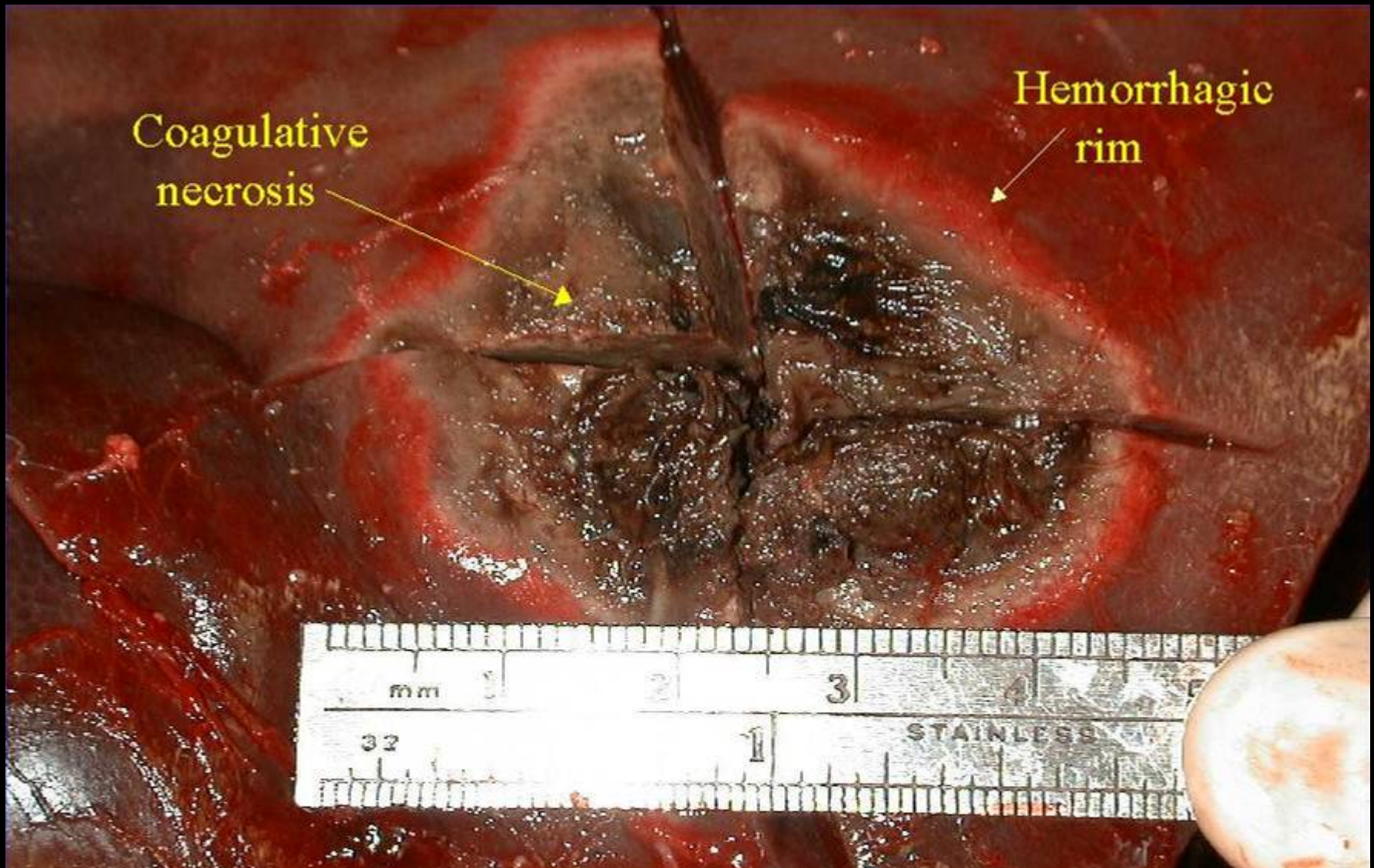
General

76dB S1/+1/3/4

Guad= 0dB $\Delta=2$

Memo in corso

Lesione termica prodotta con un ago elettrodo ad uncini di 4.0 cm. di diametro



HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (RF)

RISPETTO ALLA PIU' SPERIMENTATA PEI, LA RF, IN TUTTI I PROTOCOLLI INTERNAZIONALI IN CUI E' STATA UTILIZZATA PRESENTA LE SEGUENTI CARATTERISTICHE:

MAGGIORE NECROSI = 90% vs 80%

MINORI RECIDIVE = a 3 aa. 41% (5% locali;36% nuove lesioni)

MINOR NUMERO DI SEDUTE = 1,8 vs 4.2(PEI convenzionale)

MAGGIORI COMPLICANZE

COSTO PIU' ELEVATO

HCC : Image-guided Percutaneous Treatments Strategy of Choice



HCC : Image-guided Percutaneous Treatments Strategy of Choice



RF



- Treatment tailored according to the lesion pattern

HCC : Image-guided Percutaneous Treatments: Strategy of Choice

PEI is preferable in:

- Capsulated HCC**
- Lesions at risk of RFA (main biliary ducts, intestinal loops, difficult approach)**
- In the same patient with multiple lesions and different in size**

Image-guided Percutaneous Treatments: Strategy of Choice

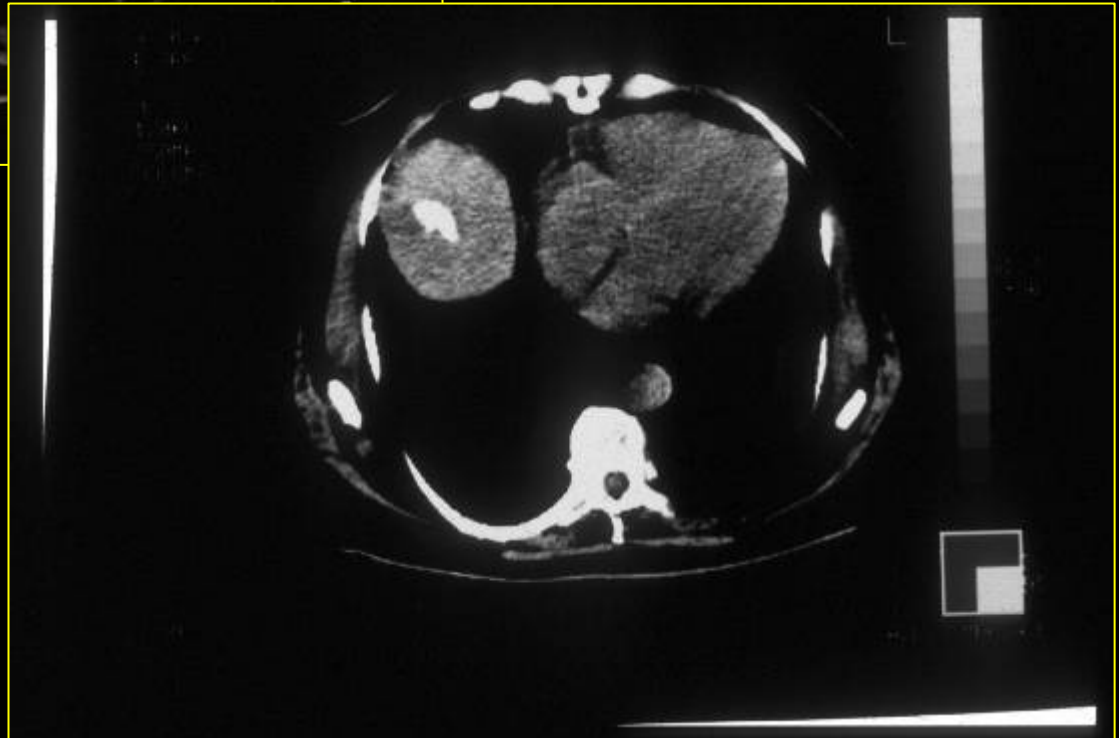
sTACE is preferable in lesions:

- Not recognizable at US examination**
- Not completely necrotized and presenting remnant vital tissue scattered or not recognizable at US examination for an additional treatment with PEI or RF**
- Satellites**

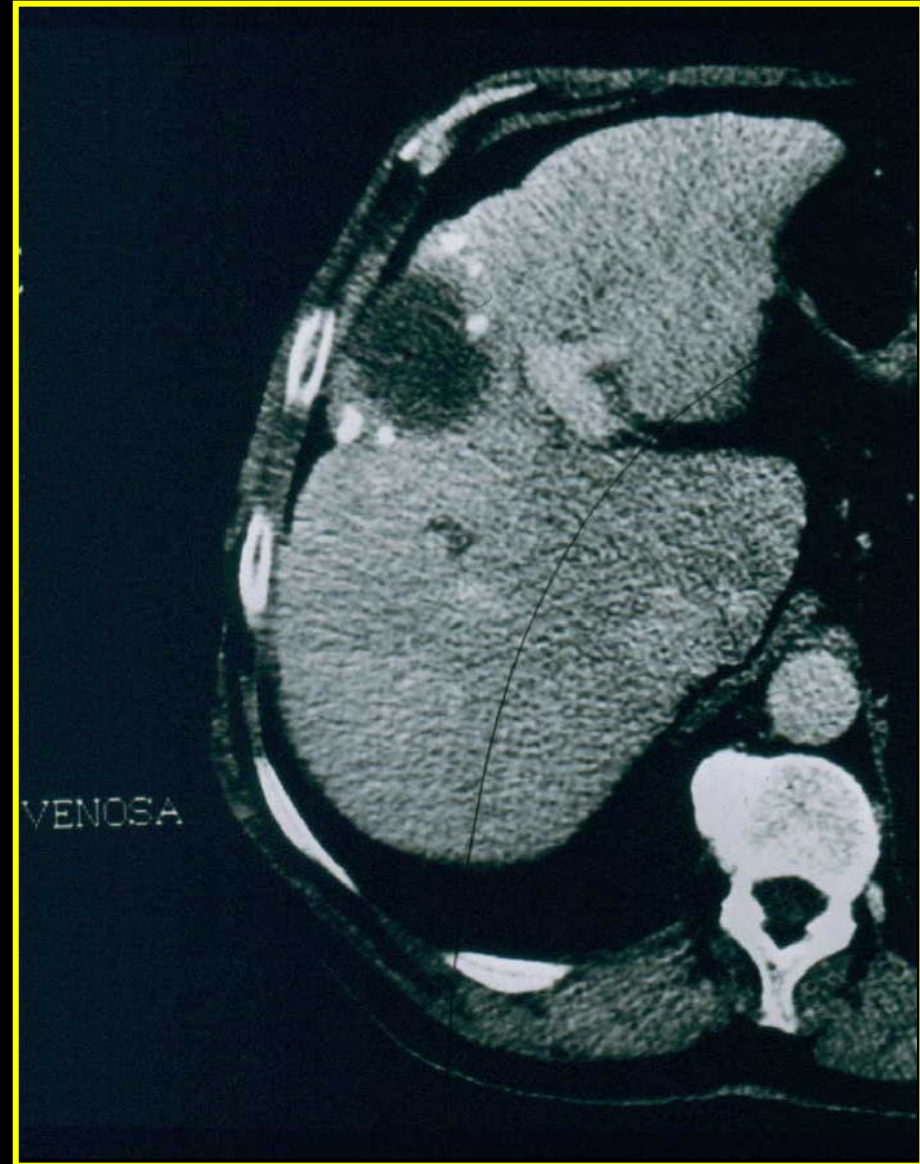
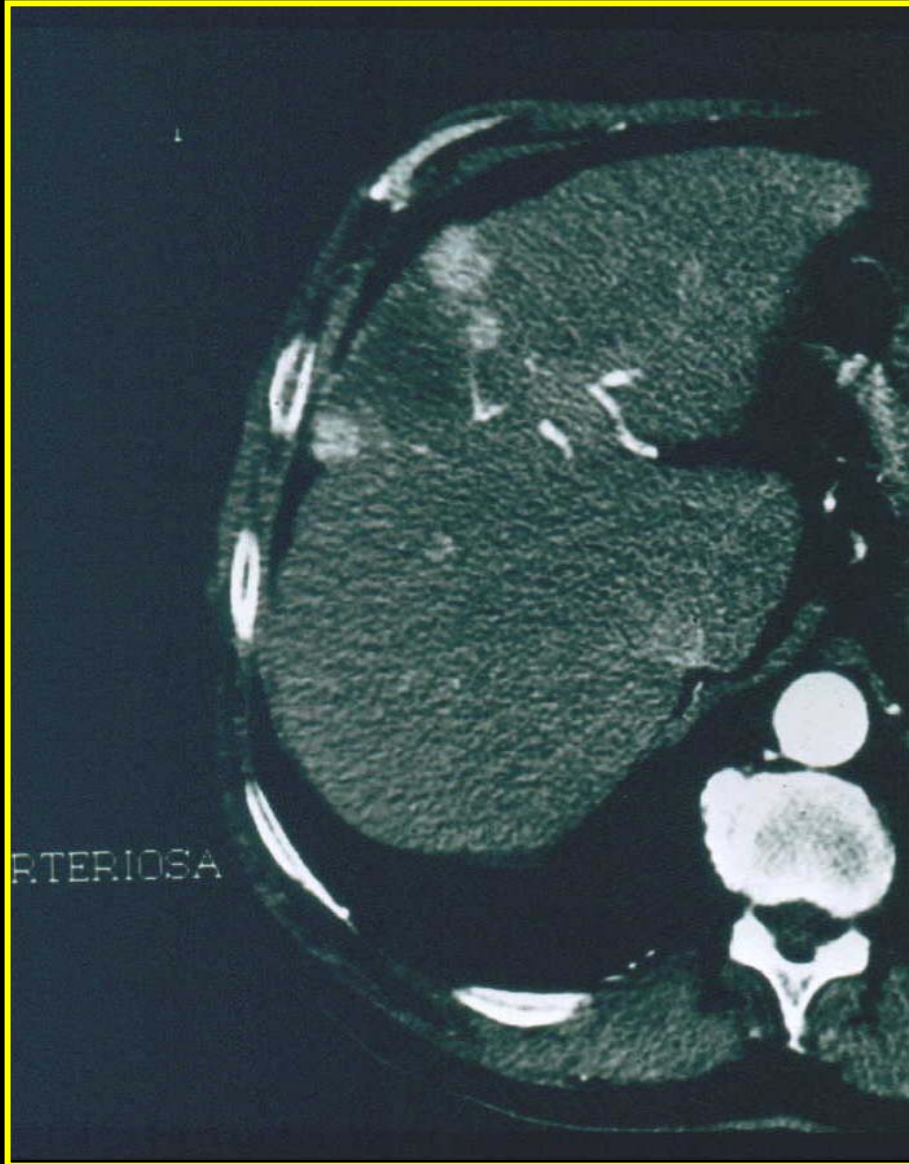
0.0
A 0.0 C NT
B 398
F 4
HF/S
120KV
200MA
VOLUME



***Combined
treatment:
RF/TACE***



Combined treatment: RF/TACE



Early HCC, Child A: 1-3-5 year survival with multimodality percutaneous treatments*

- Overall (135pts) 90%-68%-50%
- Bilirubin <1.2 (92 pts) 95%-70%-60%
- Bilirubin >1.2 (44 pts) 88%-55%-28%

*Personal series

Intermediate HCC, Child A: 1-3-5 year survival with multimodality percutaneous treatments

	1y	3y	5y
• Overall (149 pts)	82%	43%	32%
• Single (40 pts)	92%	55%	45%
• Multiple (109 pts)	78%	35%	24%

* Personal series

*Natural course of patients untreatable with curative therapies**

1y

3y

5y

80%

50%

16%

* early and intermediate HCC

Llovet J. Et al: Seminars in liver disease 1999

Complications of Radiofrequency coagulation of liver tumors

S. Mulier et al.

British Journal of Surgery 2002

- **3670 pts :**

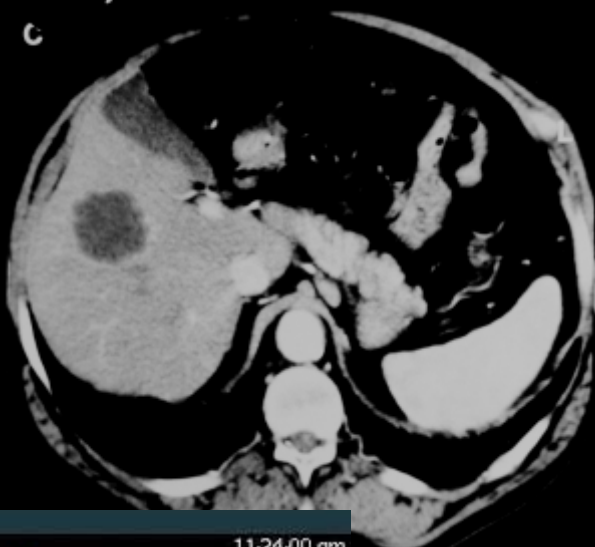
Major complications 8,9% - Mortality rate 0,5%

- Percutaneous	7,2%	0,5%
- Laparoscopic	9,5%	0%
- Open RFC	31,8%	4,5%
- Seeding	11/3670 pts	

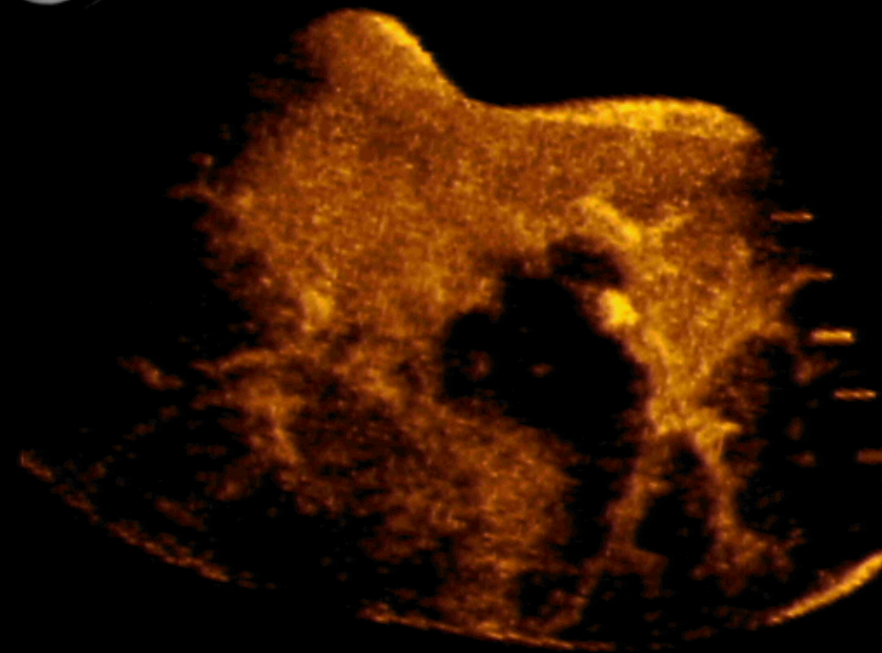
COSTS*

- **PEI** (needle+ alcohol+ siringe) 45\$
- **RF**
 - Generator 40.000\$ - 50.000\$
 - needle electrodes 500\$ - 1000\$ (nonreusable)
- **LASER**
 - Portable laser 20.000\$ - 50.000\$
 - Fibers 2000\$ - (50 patients per set)
- **Microwaves**
 - Generator 45.000\$
 - Each electrode 500\$
- **Criotherapy** 130.000\$ - 160.000\$
 - Single probe (nonreusable) 1.200\$ - 2.500\$ (multiuse)
- **TACE** 1000 \$

**Dodd et al. Radiographics 2001*



11:24:00 am
4C1 20Hz
13.0 MHz 130mm
Contrasto Low MI
Contrasto
Pot=-24dB MI=13
68dB S1/ 0/3/ 4
Quad= -2dB Δ=2
Memo in corso
11:23:36 am 00:24



Usc

Stop timer

HCC: RECIDIVE

DAL 70 AL 80% DI TUTTI I PAZIENTI TRATTATI CON RESEZIONE CHIRURGICA E/O CON TERAPIE LOCOREGIONALI SVILUPPA RECIDIVA NELL'ARCO DI 5 aa.

SOLO IL TRAPIANTO, CHE ELIMINA LA CONDIZIONE DI BASE (CIRROSI) HA UNA PERCENTUALE DI RECIDIVA DEL 25%

ATTUALMENTE NON ESISTONO CONFERME SU COME SI POSSANO PREVENIRE LE RECIDIVE.

PER LA SCELTA DELLA TERAPIA DELLE RECIDIVE VALGONO I CRITERI DI SCELTA ADOTTATI PER IL TUMORE PRIMITIVO, CHE SONO IN FUNZIONE DELLO STATO CLINICO E DEL NUMERO E DIMENSIONI DELLE NUOVE LESIONI.

Image-guided Percutaneous Treatments: Rationale

- **Repeatibility**
- **High local efficacy**
- **Low-risk**
- **No loss or damage of non-neoplastic tissue**
- **Low-cost**

HCC: Conclusion

Most patients could be managed as follows:

- Early detection of the HCC by means of US screening in high risk population
- Treatment with percutaneous interventional techniques(if no OLT or res)
- Follow-up with imaging methods and tumor markers
- Further treatment of new lesions

HCC ed HIV

**PERCHE' NEI PAZIENTI CON COINFEZIONE da
HIV e/o HBV-HCV, ANCORA OGGI LA
DIAGNOSI DI HCC E' NELLA MAGGIOR
PARTE DEI CASI TARDIVA ?**

HCC ed HIV

E' CORRETTO ATTUALMENTE SOTTOPORRE I PAZIENTI (in particolare i "Coinfetti da HIV e/o HBV-HCV) A TRATTAMENTO CHIRURGICO (Chirurgia epatica maggiore) E/O LOCO-REGIONALE (Alcolizzazione ? e/o Termoablazione intraoperatoria) SENZA L' AUSILIO DELLA I.O. US con CEUS ?

HCC ed HIV

IN CONSIDERAZIONE DELLA PECULIARITA' DELL'HCC NEI PAZIENTI CON COINFEZIONE da HIV e/o HBV-HCV, E' IPOTIZZABILE UNA MODIFICA DELLE ATTUALI "LINEE GUIDA" TERAPEUTICHE (nel senso di un uso più esteso e più precoce delle Terapie Locoregionali) ?

HCC

MANAGEMENT

“...* Patients with severe liver disease are often excluded from RCTs: therefore scientific evidence supporting treatments is often lacking or uncertain and a major role of clinical judgement and of patients’ autonomy is needed in decision making ...”

“...The lack of realistic therapeutic perspectives can prompt the dilemma of applying a treatment with minimal (or without) probability of benefit.....”

The risk/benefit balance is paramount to solve the dilemma, with an overt discussion with patients and or families if required.

L. PAGLIARO “ADVANCED HEPATOLOGY: MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH SEVERE LIVER DISEASE “ AISF 2003

OGGI MI SENTO CONFUSO !!



ICINA 1^



HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (CHEMIOEMBOLIZZAZIONE)

AGISCE ISCHEMIZZANDO LA LESIONE TUMORALE, CHE A DIFFERENZA DEL TESSUTO SANO E' VASCOLARIZZATA QUASI ESCLUSIVAMENTE DAL CIRCOLO ARTERIOSO.

COME EMBOLIZZANTE SI USA UN ANTIBLASTICO (Doxo o Epirubicina) EMULSIONATO AL LIPIODOL, CHE E' UN m.d.c. CHE SI FISSA SULLE LESIONI EPATICHE (TACE), OVVERO UNA PARTICELLA DI SPUGNA-SPONGEL-(TAE)

ENTRAMBI NON SONO PERMANENTI, PER CUI DOPO UN INTERVALLO DI 6-12 SETTIMANE, LA PROCEDURA PUO' EVENTUALMENTE ESSERE RIPETUTA.

HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (TACE / TAE)

TECNICA: CONVENZIONALE (ramo dx o sx Art.Epatica)

SEGMENTARIA /SUB SEGMENTARIA
(Cateterismo selettivo/superselettivo)

INDICAZIONI: FORME PLURIFOCALI
(Interessamento < 30% del parenchima)

RISULTATI: Necrosi completa = 38% (Lesione < 3 cm.)
29% (Lesione > 3 cm.)

SOPRAVVIVENZA: T.Convenzionale = a 5 aa.13%
(Nessun Trial ne ha mai dimostrato l'efficacia)

T.Selettiva = a 5 aa. 44%

HCC: TERAPIA

LOCOREGIONALE (TACE / TAE)

EFFETTI COLLATERALI: Dolore, Febbre, Nausea, Vomito
Ascessualizzazione
Nel 30% peggioramento funzionalità
epatica. (T. Convenzionale)

CONTROINDICAZIONI: Lesione > 30% parenchima epatico
Trombosi portale, Shunt Art.-portale
Varici, Coagulopatia ?
Funzionalità epatica < 50%

HCC: TERAPIA

MEDICA

CHEMIOTERAPIA SISTEMICA (ANTRACICLINE):

(Risposta obiettiva < 20%.)

T.ANTIESTROGENICA (TAMOXIFENE):

(Risultati molto contraddittori. Nessun Trial ne documenta l'efficacia)

T. ANTIANDROGENI :

Non esistono studi controllati)

T.con PEG-IFN:

(Studi in corso; primi dati previsti dopo il 2005)

T.ANTIANGIOGENICHE (TALIDOMIDE, INDINAVIR):

(Rappresenteranno il prossimo futuro?)

HCC: TERAPIA

ALTERNATIVE

CRIOTERAPIA: HCC di grandi dimensioni. Mancano studi controllati

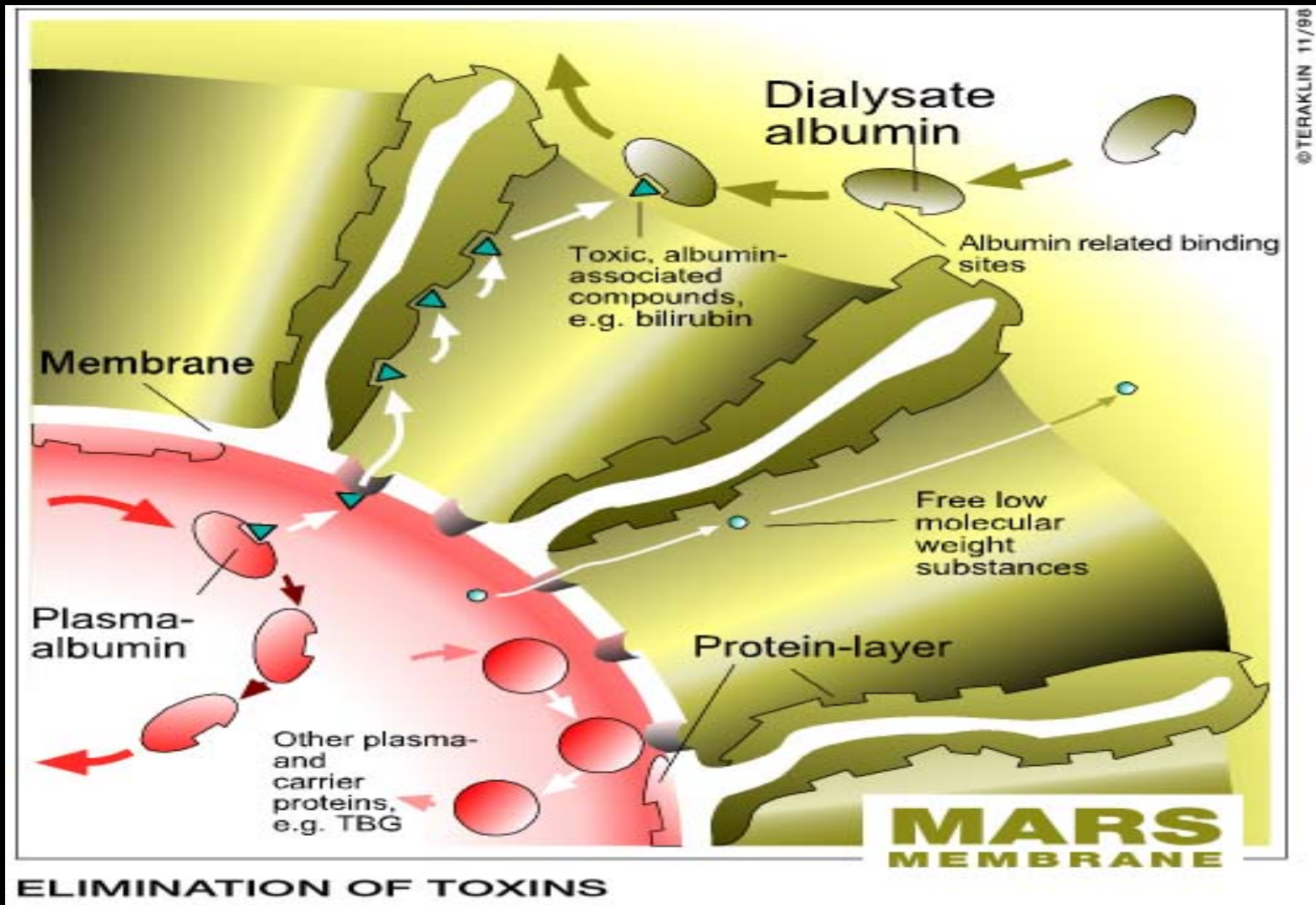
LASERTERAPIA: US guidata. Più complessa e costosa della RF e PEI
Non significativi vantaggi. Mancano studi controllati

Ac. ACETICO (T.Locoregionale US guidata): Esiste un solo studio controllato che dimostrerebbe maggiori vantaggi rispetto alla PEI.

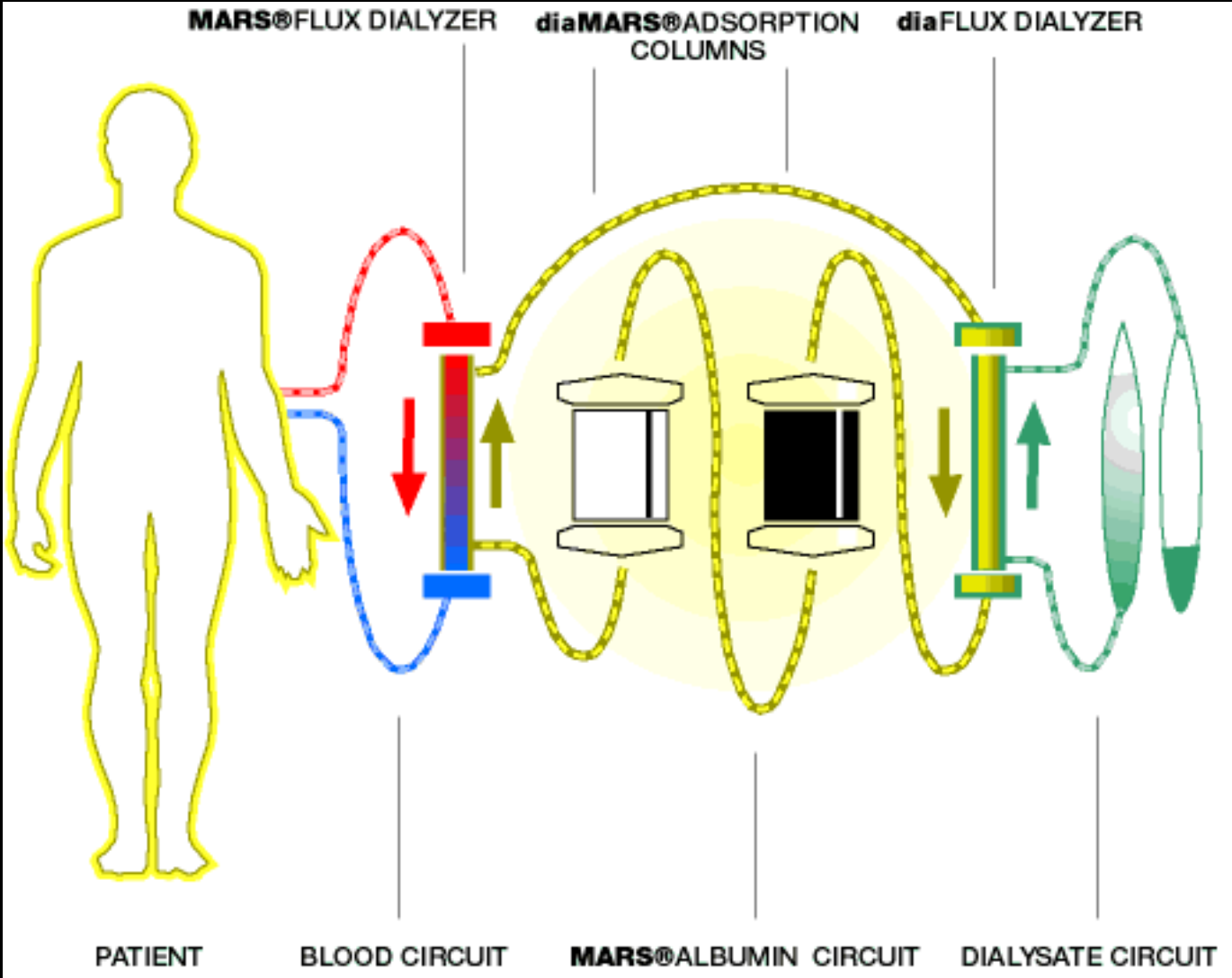
TRATTAMENTO INTRARATERIOSO (Lipiodol-Iodio 131;
Microsfere di Itrio 90):

Almeno due studi controllati ne dimostrano la superiorità rispetto a TACE/TAE. Indicato per pazienti non operabili.

New perspectives artificial liver



artificial liver



HCC: TERAPIA

COMBINATE

PEI +TACE/TAE = In tutti gli studi risultati superiori rispetto allaTACE

RF +TACE/TAE = Possibile trattamento per lesioni di grandi dimensioni
Sopravvivenza a 1 aa. =87%

Rf + CHEMIO-LOCALE = Studi sperimentali.Aumenta l'area di necrosi

RF + PEI = Studi sperimentali. Aumenta l'area di necrosi.

RESEZIONE + RF e/o PEI = Studi sperimentali.Buoni risultati per
pazienti non operabili.

RESEZIONE + TACE/TAE = Non evidenza di miglioramenti

TACE/TAE +TRAPIANTO = Non esistono studi randomizzati.

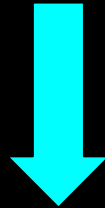
RF e/o PEI +TRAPIANTO = Diminuiscono la velocità di fuoriuscita
dai criteri di ammissione al trapianto.
Non esistono studi randomizzati.

HCC: TERAPIA

CRITERI DI SCELTA

**PAZIENTI CON CLIP > 4:
SOLO TERAPIA DI SUPPORTO**

**PAZIENTI CON CLIP \leq 4:
-PRESENZA DI METASTASI EXTRAEPATICHE
(Rappresentano <20% dei pazienti)**



TERAPIA MEDICA SISTEMICA
(Attualmente non esistono studi controllati che documentano l'efficacia dell'associazione con terapie locoregionali a livello epatico)

HCC: TERAPIA

CRITERI DI SCELTA

PAZIENTI CON CLIP ≤ 4 E SENZA LOCALIZZAZIONI EXTRA-EPATICHE.

CHIRURGIA: Resezione quando possibile.

Se non possibile e paziente < 60 aa. **TRAPIANTO**

Nel periodo di attesa, per controllare l'estensione del tumore il trapianto può essere preceduto da RF e/o PEI in prima istanza e/o da TACE/TAE.

TERAPIE LOCOREGIONALI (RF;PEI):

Tutti i pazienti che non soddisfano i criteri d'inclusione chirurgica (60-75% dei pazienti).

In quest'ambito non esistono Linee Guida.

(La PEI è più studiata della R F ed è da preferire nelle lesioni < 3 cm)

TERAPIE COMBinate (RF e/o PEI + laparoscopia)

(Allargano le indicazioni delle singole metodiche)

HCC: FOLLOW-UP

DOPO 1 MESE:

AFP ;CEUS ;TCs (preferibile TCs multislice) e/o RM dinamica
(Se la lesione è stata trattata con TACE/TAE → NO RM)

DOPO 3 MESI :

US con color-powerDoppler + AFP
(Se risultati dubbi CEUS ; se ancora dubbi TCs (TCs multislice))

DOPO 6 MESI:

AFP + US con color-powerDoppler + CEUS + TCs (TCs multislice)
(Tali esami vanno ripetuti ogni 6 mesi per 2 aa. e successivamente ogni anno.)

DOPO 1 ANNO:

Rx Torace +Scintigrafia ossea
(Da ripetere ogni anno insieme agli altri esami)

HCC: MANAGEMENT “CERTEZZE”

“...HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL), SUBJECTIVELY PERCEIVED BY THE PATIENT, IS BECOMING A MAJOR OUTCOME IN THE EVALUATION OF ANY THERAPEUTIC INTERVENTION, MAINLY IN PATIENTS WITH CHRONIC OR POORLY CURABLE DISEASES, WHERE THE AIM OF INTERVENTIONS IS TO MAINTAIN PATIENTS EITHER SYMPTOM-FREE AND COMMUNITY-LIVING FOR A LONG TIME, OR TO REDUCE THE DISTRESS OF DISEASE.

....ALL SHORT FORM-36 DOMAINS AND 4 OUT OF 6 NOTTINGHAM HEALT PROFILE DOMAINS WERE ALTERED....”

BIANCHI G. DIG.LIV DIS. 2003

HCC E TUMORE METASTATICO DEL FEGATO

MANAGEMENT “PROBLEMI”

**“COUNSELING PATIENTS.....IS
EFFECTIVE.....IN IMPROVING QUALITY OF
LIFE..”**

ELLEY CR. BMJ.12 APRIL 2003

***Vimercate experience in
RF:
(maggio 1995 - settembre 2003)***

HCC

- **670 Patients**

RF and PEI in HCC: Local results

- **Small Hepatocellular Carcinoma:
Treatment with Radio-frequency
Ablation versus Ethanol Injection**

T.Livraghi, SG. Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni,
L.Solbiati, GS. Gazelle

Radiology 1999; 210:655-661

	RF	PEI
	90%	80%
IKEDA 2001	100%	94%
LENCIONI 2001	92%	81%

RF in HCC: Local results

- **Hepatocellular Carcinoma:
Radiofrequency Ablation of
Medium and Large Lesions.**

T.Livraghi, SN.Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni, T. Ierace,
L. Solbiati, GS. Gazelle.

Radiology 2000;214:761-768

		<u>3,1-5 cm</u>	<u>>5 cm</u>
iCR →	47.6%	NIT 71%	NIT 25%
iNCN →	31.7%	IT 45%	IT 23%
iPN →	20.6%		

Medium and/or non infiltrating tumors were successfully treated significantly more often than large and/or infiltrating tumors

***Vimercate experience in
RF:
(may 1995 - september 2003)***

Metastasis:

- 78 Colon**
- 30 Breast**
- 20 Other**

Historical evidence shows that 30-35% of patients presenting liver metastases are candidates for resection, and 20-26% of these will be definitely cured, i.e. 6-7% of the total population



NATURAL HISTORY

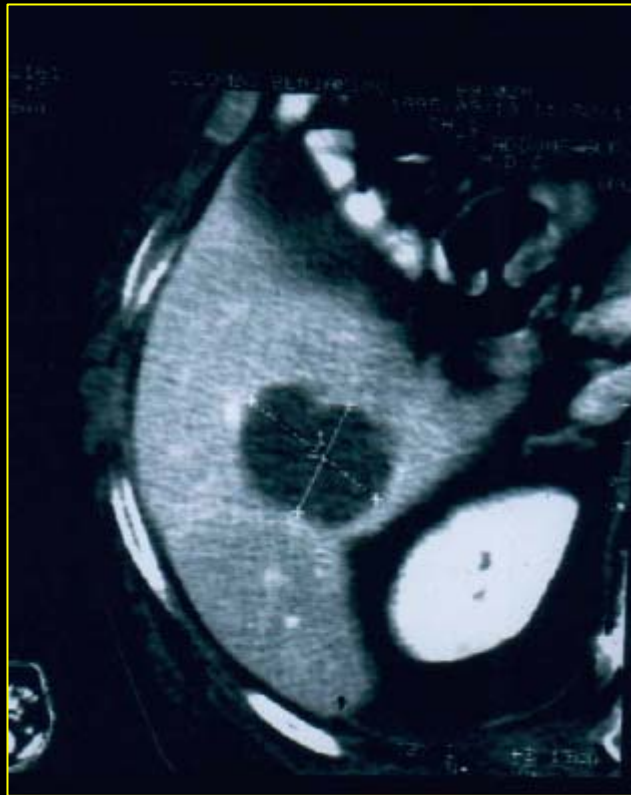
In untreated patients with colorectal hepatic metastases the longest survival reported* was 23% and 8% respectively at the 3 and 5 year follow-up

Wagner JS et al: Ann Surg 1984

MTS : Percutaneous treatment selection of patients

- Age
- Natural history of disease
- MTS in other organs
- Histological type
- Vascularization
- Size-number (3 les < 3,5 cm)
- Site

In colorectal metastases, presence of occult (microscopic) invasion within 10 mm from the edge of the tumor in 22% of lesion < 4 cm, and in 85% of lesions >4 cm



Shirabe et al, Brit J Surg 1997

***Percutaneous Radiofrequency
Ablation of Hepatic Metastases from
Colorectal Cancer:***

Long-term Results in 117 patients

L. Solbiati et al Radiology 2001

RESULTS:

- Complete necrosis <3 cm= 101/115 (87%)
>3 cm= 30/57 (52%)
- Local recurrences (mets)=77% by 6 m, 96% by 1 y
- New lesions =77/117 (66%)

***Percutaneous Radiofrequency ablation of
Liver Metastases in potential candidates
for resection: The "Test of Time"***

Approach

***T.Livraghi L. Solbiati, F. Meloni, T. Ierace,
SN. Goldberg, GS. Gazelle.***

Cancer in press

- **88 operable patients, with 134 mets**
- **<76 years, max 3 lesions, max 4 cm**
- **26% synchronous, 74% matachronous**
- **Follow-up: 18-75 months**

***Percutaneous Radiofrequency ablation of Liver Metastases in potential candidates for resection:
The "Test of Time" Approach***

***T.Livraghi L. Solbiati, F. Meloni, T. Ierace, SN.
Goldberg, GS. Gazelle.***

Cancer 2003 jun 15; 97(12):3027-35

- **The lesion presents complete ablation:**
 - **If new lesions appear or not, the patient has avoided surgery**
- **The lesion presents (not retreatable) partial ablation:**
 - **If new lesions appear, the patients has avoided surgery**
 - **If no new local lesions appear, the patient can be resected**

Percutaneous Radiofrequency ablation of Liver Metastases in potential candidates for resection: The "Test of Time"

Approach

T.Livraghi L. Solbiati, F. Meloni, T. Ierace, SN. Goldberg, GS. Gazelle.

Cancer 2003 jun 15; 97(12):3027-35

59 pts (67%) avoided surgery:

- **36 (41%) pts because of untreatable progression disease**
- **23 (26%) pts because of successful RFA**
- **No pts became unresectable after unsuccessful RFA**

Treatment of focal liver tumors with percutaneous Radiofrequency ablation: Complications encountered in a multicentric study

**T.Livraghi, L.Solbiati, MF.Meloni, GS.Gazelle, EF.Halpern,
SN.Goldberg.**

Radiology 2003;226:441-451

- 40 participating centers**
- 2320 pts with 3554 lesions treated**
- 1620 pts with HCC (70%), 683 with metastases (29%), 17 CCC (1%)**
- Pts/center: 10-455**

Treatment of focal liver tumors with percutaneous Radiofrequency ablation: Complications encountered in a multicenter study

T.Livraghi, L.Solbiati, MF.Meloni, GS.GazelleEF.Halpern,
SN.Goldberg. Radiology 2003;226:441-451

- Deaths: 6pts (0,3%)
- Major: 50 pts (2,2%)
- Minor: < 5%
- Seeding: 8/1610 HCC (0,5%), 4/693mts



RF in liver metastases: CONCLUSIONS

- **RF is size, site and type dependent**
- **Resection remains the gold standard**
- **In favorable candidates, RF could be performed following the rationale of “test of time”**
- **Systemic or intra-arterial chemotherapy can be used according to the local policy**

Thank you for your attention

