

Un caso di epatocarcinoma trattato con chemio-embolizzazione arteriosa transcateretere con sopravvivenza di 11 anni

M. IOZZINO, E. SPAZIANI¹, A. SALTARELLI, E. NOTARIANNI, A. DI FILIPPO¹, M. PICCHIO¹, F. CECI¹, F. DE ANGELIS¹, B. CIPRIANI¹, G. NARDECCHIA¹, S. NICODEMI¹, F. STAGNITTI¹, R. CIANNI

RIASSUNTO: Un caso di epatocarcinoma trattato con chemio-embolizzazione arteriosa transcateretere con sopravvivenza di 11 anni.

M. IOZZINO, E. SPAZIANI, A. SALTARELLI, E. NOTARIANNI, A. DI FILIPPO, M. PICCHIO, F. CECI, F. DE ANGELIS, B. CIPRIANI, G. NARDECCHIA, S. NICODEMI, F. STAGNITTI, R. CIANNI

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta quasi il 90% di tutti i tumori epatici, la quarta neoplasia più comune nel mondo e la terza causa di morte. L'aumentato rischio di HCC è stato associato all'infezione epatica cronica da HBV e HCV. Il trapianto di fegato (LT) rappresenta il gold standard nel trattamento del "piccolo" HCC in paziente cirrotico, in classe A di Child-Pugh. Il principale ostacolo al trapianto è la scarsità dei donatori. La resezione epatica (HR) è indicata nei pazienti con nodulo unico in classe A di Child-Pugh. Negli ultimi 20 anni le procedure ablative percutanee e transcateretere hanno rivoluzionato il trattamento dei tumori epatici primitivi e metastatici non resecabili.

Gli Autori presentano il caso di un paziente di 61 anni cui viene diagnosticato, durante il follow-up per neoplasia vescicale, un HCC su fegato cirrotico (classe A di Child-Pugh). Per l'età e il progresso carcinoma vescicale, il paziente non era eleggibile per LT e d'altra parte rifiutava l'intervento di HR, per cui gli veniva proposta la chemioembolizzazione associata a termoablazione e tamoxifene. Le procedure sono state ben tollerate. Il decorso è stato caratterizzato da una fase di progressione locale della malattia, cui ha fatto seguito una regressione con diminuzione del numero e delle dimensioni delle lesioni epatiche.

Nonostante l'HCC sia una neoplasia a prognosi molto sfavorevole, nel caso riportato il paziente è in buone condizioni generali a 11 anni di distanza dalla diagnosi, nonostante la persistenza locale di malattia.

SUMMARY: Long term survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Case report.

M. IOZZINO, E. SPAZIANI, A. SALTARELLI, E. NOTARIANNI, A. DI FILIPPO, M. PICCHIO, F. CECI, F. DE ANGELIS, B. CIPRIANI, G. NARDECCHIA, S. NICODEMI, F. STAGNITTI, R. CIANNI

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignancy of the liver and the third most common cause of cancer mortality worldwide. The major risk of developing HCC is associated with HBV and HCV hepatitis. Liver transplant (LT) is the gold standard for "small" HCC (HCCs) in Child-Pugh class A cirrhotic patients. However its use has been restricted by the severe shortage of donors, so that hepatic resection (HR) is often performed in these patients. In the last two decades image-guided interventional catheterization and ablative regional treatment procedures have revolutioned the therapy of unresectable primary and secondary liver tumors.

The Authors present a case of a 61-years old man with Child-Pugh class A HCCs. The age and the previous history of bladder carcinoma made the patient not suitable for LT. The patient refused HR so that transarterial chemoembolization combined to thermoablation therapy and oral intake of tamoxifen were proposed. Patient's tolerance to the treatments has been good.

During 11-year follow-up there was earlier intrahepatic progression of the tumor followed by reduction in size and number of the lesions. In spite of the scarce prognosis, chemoembolization and immunotherapy allowed to achieve a satisfactory local control of disease in our patient and guaranteed a good quality of life at long-term follow-up.

KEY WORDS: Epatocarcinoma - Chemioembolizzazione arteriosa transcateretere - Tamoxifene.
Hepatocarcinoma - Transcatheter arterial chemoembolization - Tamoxifen.

Introduzione

Il trattamento delle neoplasie epatiche maligne rappresenta ancora una sfida aperta. Solitamente i risultati sono deludenti per l'elevata frequenza delle recidive intraepatiche (1). Negli ultimi 20 anni le procedure ablative percutanee (chemoablazione, termoablazione,

P.O. Nord ASL Latina
UOC Radiologia Interventistica
(Primario: Dott. R. Cianni)
¹ Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Polo Pontino - sede Terracina
UOC Chirurgia Universitaria
(Direttore: Prof. F. Stagnitti)
© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

radioablazione) e transcatetere hanno rivoluzionato il trattamento delle forme primitive e metastatiche non resecabili.

Il trattamento locale è riservato all'epatocarcinoma (HCC) non operabile in assenza di metastasi extraepatiche in pazienti con adeguata riserva funzionale epatica (2). Le procedure terapeutiche transarteriose sono l'infusione arteriosa epatica chemioterapica (HAIC), la chemioembolizzazione arteriosa transcatetere (TACE) e l'embolizzazione arteriosa transcatetere (TAE).

La TACE trova indicazione elettiva nell'HCC e raramente nelle metastasi da tumore primitivo del colon-retto (3). La miscela di Lipiodol ed agenti chemioterapici sembra determinare un significativo miglioramento delle percentuali di sopravvivenza (2). Resta controversa la scelta fra chemioembolizzazione segmentale o lobare (4). Esiste un generale consenso sull'opportunità di ripetere la TACE a variabile distanza di tempo, fino ad ottenere una completa devascularizzazione delle lesioni epatiche. È quindi utile associare un agente emboligeno riassorbibile come lo Spongostan o l'Ivalon.

La TAE è invece indicata nei pazienti con trombosi della vena porta (2).

Confrontata con le altre metodiche ablativistiche, la radiofrequenza (RFA) sembra assicurare risultati terapeutici superiori in assenza di complicanze (5).

L'iniezione percutanea ecoguidata di etanolo (PEI) assicura eccellenti risultati negli HCC di piccole dimensioni. Trova indicazione elettiva in pazienti con ascite, trombosi della vena porta e disordini emocoagulativi (2). L'uso combinato di acido acetico, interferone e chemioterapici per via iniettiva locale non ha dato risultati migliori del solo etanolo (2).

Risultati incoraggianti emergono da alcune serie di pazienti con HCC trattati con crioterapia e termoterapia transcatetere ecoguidata (2).

Non sono noti i benefici terapeutici derivanti dalla immunoterapia con interferone e citochine e scarsi benefici conseguono alla chemioterapia sistemica (2).

Il tamoxifene sembra assicurare alcuni vantaggi terapeutici mentre la terapia genica necessita di ulteriori conferme (2).

Anche se limitata a casi selezionati, la terapia chirurgica sembra assicurare i migliori risultati nel trattamento dell'HCC. La resezione epatica (HR) è stata a lungo la terapia standard per i pazienti cirrotici Child-Pugh A con piccolo HCC (diametro < 2 cm), malgrado l'elevato rischio di recidiva neoplastica, ipertensione portale ed insufficienza epatica (6). Negli ultimi anni il trapianto epatico (LT) è stato proposto come valida alternativa alla HR in pazienti cirrotici Child-Pugh A con singolo nodulo di diametro < 3 cm. L'LT non trova indicazione nei pazienti in stadio A1 a funzionalità epatica conservata (6).

Caso clinico

Uomo di anni 61, fumatore, radioesposto in quanto tecnico di radiologia. Sottoposto nel 1994 a TURB per carcinoma vescicale transizionale infiltrante (G2pT1) nel 1998 e 1999 a reinterventi per recidiva.

Nel 1996, durante il follow-up oncologico, veniva diagnosticata ecograficamente una lesione epatica focale solida, ipoecogena, di 35 mm di diametro, localizzata nel VII segmento. L'esame istologico su prelievo agobiottico ecoguidato evidenziava un HCC in-sorto su cirrosi post-epatitica. I markers dell'epatite mostravano positività all'HCV. La scintigrafia ossea, la pancoloscopia e l'esofago-gastroduodenoscopia risultavano negative. I marcatori tumorali CEA e CA19-9 erano normali e tali restavano per tutto il decorso della malattia; l'alfafetoproteina (AFP) sierica subiva oscillazioni significative, senza mai superare tuttavia il valore di 124 ng/ml.

Il paziente, in classe A di Child-Pugh, non è stato inserito nelle liste di attesa per LT sia in considerazione dell'età che della patologia vescicale; dall'altra parte, egli rifiutava l'intervento di HR, per cui gli è stato proposto il trattamento di chemioembolizzazione. Ottenuto il consenso informato, veniva quindi eseguita embolizzazione selettiva del VII segmento epatico con Spongostan e singolo chemioterapico Novantrone (Mitoxantrone) veicolato dal Lipiodol (Fig. 1).

Il paziente veniva sottoposto a controlli TC semestrali con reperi invariati sino a maggio 1999, quando si apprezzava un lieve incremento volumetrico della lesione con completa dismissione del Lipiodol; compariva inoltre una lesione satellite di 1 cm nel VII segmento (Fig. 2) ed un'altra nel I segmento. Il livello sierico dell'AFP risultava di 20 ng/ml. Nel giugno 1999 si procedeva pertanto a nuova chemioembolizzazione selettiva del VII segmento con Lipiodol-Novantrone (Mitoxantrone)-Ivalon con chemioembolizzazione prossimale dell'arteria epatica. Nel luglio 1999 la lesione del I segmento veniva trattata, invece, con termoablazione laser ecoguidata con accesso epigastrico.

Al controllo TC del dicembre 1999 si evidenziava una massiva compromissione epatica con presenza nel lobo destro di 5-6 lesioni, di diametro compreso tra 4 e 6 cm, e di due lesioni nel lobo sinistro di diametro di 3 e 6 cm, con tronco portale indenne (Fig. 3). Il livello sierico dell'AFP aumentava a 124 ng/ml.

Nel gennaio 2000 si procedeva, quindi, ad ulteriore trattamento

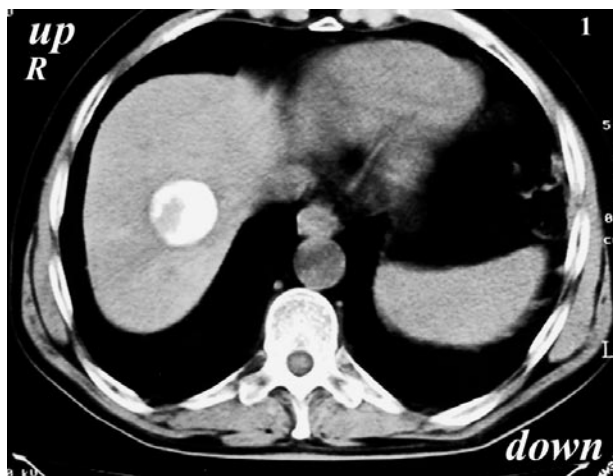


Fig. 1 - TC: controllo dopo il primo trattamento di chemio-embolizzazione selettiva della lesione epatica focale di 3.5 cm localizzata nel VII segmento epatico.

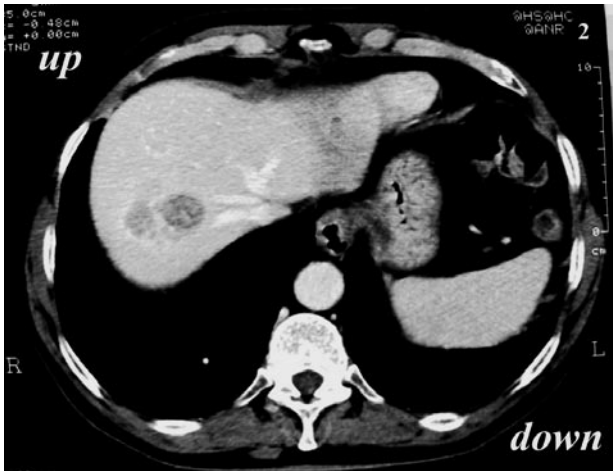


Fig. 2 - TC: a 3 anni circa (maggio 1999) dimissione completa del Lipiodol dalla lesione e comparsa di una lesione satellite localizzata nel VII segmento epatico.

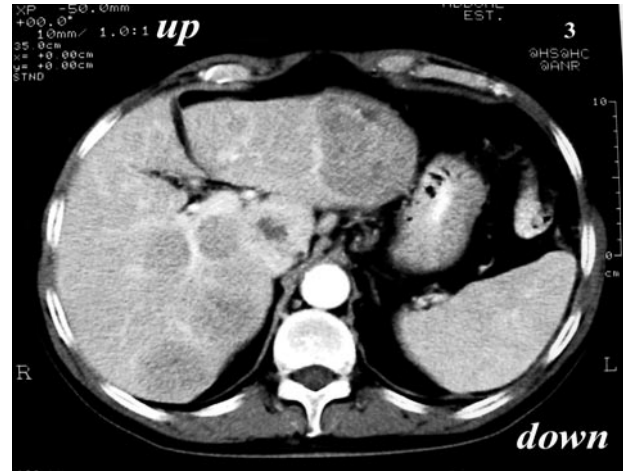


Fig. 3 - TC: peggioramento (dicembre 1999) per comparsa di lesioni epatiche diffuse.

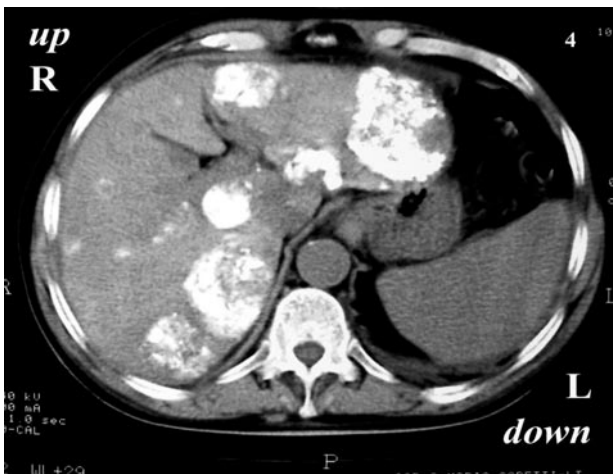


Fig. 4 - TC: controllo dopo trattamento di chemio-embolizzazione prossimale dell'arteria epatica propria (gennaio 2000).



Fig. 5 - TC (marzo 2007): notevole miglioramento, con netta riduzione di numero e dimensioni delle lesioni epatiche.

to di chemioembolizzazione prossimale dell'arteria epatica con Lipiodol-Farmorubicina (Epirubicina cloridrato)-Ivalon (Fig. 4). Nella successiva settimana comparivano modesti segni clinici ed ematochimici di insufficienza epatica, lieve ascite, sottile falda di versamento pleurico libero a destra, con decadimento delle condizioni generali. Seguiva, poi, un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e degli indici di laboratorio, che consentiva la dimissione dopo 30 giorni dal trattamento, con prescrizione domiciliare di Tamoxifene citrato, somministrato per via orale alla posologia di 20 mg al giorno, a tempo indeterminato.

Da gennaio 2000 sono stati eseguiti controlli TC trimestrali che mostravano un progressivo miglioramento del quadro epatico; tutte le lesioni risultavano riccamente infarcite dal Lipiodol, ad eccezione della focalità d'esordio localizzata al VII segmento. Da gennaio 2005 i controlli TC sono stati di nuovo eseguiti con cadenza semestrale. All'ultimo controllo (marzo 2007) si apprezzavano 4 lesioni di diametro inferiore a 2 cm nel lobo epatico destro, ancora impregnate dal mezzo di contrasto anche se in misura progressivamente minore. Nel lobo epatico sinistro si riscontrava iso-

lata focalità di 1 cm di diametro, riccamente infarcita di Lipiodol (Fig. 5). Il livello sierico dell'AFP risultava nel range di normalità.

I trattamenti cui è stato sottoposto hanno finora consentito al paziente una lunga sopravvivenza (a 11 anni) in discrete condizioni generali, nonostante la persistenza locale di malattia.

Discussione

ELT costituisce la prima opzione terapeutica nei pazienti cirrotici classe A di Child-Pugh con piccolo HCC e ipertensione portale. Rispetto all'HR, l'LT assicura un'eccellente sopravvivenza libera da malattia (6). Il trapianto non può essere offerto a tutti i pazien-

ti per i costi elevati e la scarsità di organi. Nel nostro caso il paziente non era eleggibile al trapianto per l'età e per i rischi connessi alla terapia immunosoppressiva antirigetto, che avrebbe favorito la ripresa e la progressione della malattia neoplastica vescicale. Il paziente avrebbe potuto giovare della terapia chirurgica resettiva, che però rifiutava. Infatti, l'HR resta una buona opzione terapeutica per risultati e bassi costi. Non si osservano differenze HR e LT per mortalità intra- e post-operatoria e sopravvivenza (6). L'intervallo libero da malattia risulta migliore nei pazienti sottoposti ad LT rispetto all'HR che è però gravata da una più elevata incidenza di recidive locali (6).

In considerazione del rifiuto dell'intervento chirurgico, è stato proposto il trattamento interventistico TACE. La chemio-embolizzazione attraverso l'arteria epatica è stata possibile per l'assenza di ipertensione portale severa, di occlusione della vena porta, di flusso ematico epatofugo, di cirrosi epatica scompensata e di deficit emocoagulativi. L'ecotomografia epatica, fondamentale metodica di screening, non è altrettanto efficace nel follow-up dell'HCC trattato con TACE. Sono stati quindi eseguiti controlli TC seriati nei quali abbiamo considerato come indici di ripresa di malattia la dismissione completa del Lipiodol dalle lesioni, l'accelerazione dei tempi di dismissione del Lipiodol dalle lesioni, l'incremento di volume e di numero delle lesioni.

Chemio-embolizzazioni ripetute con spirali metalliche sono associate ad occlusione definitiva dell'arteria epatica, che impedisce ulteriori accessi precludendo trattamenti iterativi. Per tale motivo abbiamo preferito utilizzare microsferi di Ivalon e Spongostan, che determinano un'occlusione transitoria del vaso, della durata di circa 2 settimane (4).

La TACE ha il vantaggio di esercitare un'azione terapeutica sull'intero parenchima epatico ma si dimostra meno efficace rispetto alla termoablazione nel determinare la necrosi neoplastica. La procedura di termoablazione percutanea eseguita nel luglio 1999 sulla lesione del I segmento è risultata indaginosa, richiedendo diverse infissioni dell'ago-elettrodo allo scopo

di ottenere un'accettabile centraggio. L'impregnazione delle lesioni da Lipiodol-Farmorubicina (Epirubicina cloridrato) osservata nel controllo TC del marzo 2007, pur diffusamente ridotta rispetto a quella del gennaio 2000, era ancora apprezzabile a livello di tutte le lesioni, che risultavano comunque notevolmente ridotte di numero e di dimensioni.

L'iniziale progressione locale della malattia ha consigliato l'impiego del Tamoxifene, nonostante i risultati contrastanti che emergono dagli studi randomizzati (7). L'ormonoterapia è stata ben tollerata dal paziente.

Nel nostro caso è stata documentata una significativa correlazione fra i livelli plasmatici di AFP ed entità dell'interessamento epatico: i livelli sierici più elevati (124 ng/ml) sono stati osservati quando la TC mostrava la presenza di multiple lesioni, mentre la loro normalizzazione (<20 ng/ml) coincideva con la riduzione del loro numero e delle loro dimensioni.

Conclusioni

Sono stati compiuti notevoli progressi nel trattamento non chirurgico dell'HCC. I migliori risultati sembrano ottenersi con chemio-embolizzazioni ripetute in pazienti selezionati (8, 9). La combinazione della terapia regionale transarteriosa con la terapia ablativa locale si traduce in un potenziamento dell'azione di necrosi tumorale e in un più efficace controllo locale della malattia (1).

Il Tamoxifene non migliora la sopravvivenza dei pazienti con HCC avanzato, anche se sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia dell'ormonoterapia (7). Ancora da definire l'impatto dell'approccio multimodale sui tassi di recidiva locale e sulla sopravvivenza.

L'AFP è significativamente correlata alla progressione dell'HCC e alla sopravvivenza (10). Per tale motivo, e per la semplicità e la ripetibilità della metodica, l'AFP sierica va sempre integrata nel follow-up di questi pazienti, considerandola alcuni Autori valida alternativa alla sorveglianza strumentale dell'HCC (10).

Bibliografia

1. Higgins MC, Soulen MC. Multimodality approaches for control of hepatocellular carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar; 10(1): 64.
2. Lin DY, Lin SM, Liaw YF. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Oct; 12(9-10): S 319-28.
3. Lubienski A, Simon M, Lubienski K, Gellissen J, Hoffmann RT, Jakobs TF, Helmberger T. Update on chemoinfusion and chemo-embolization treatments. *Radiol.* 2007 Nov 10; [Epub ahead of print].
4. Liapi E, Georgiades CC, Hong K, Geschwind J-F H. Transcatheter arterial chemoembolization: current technique and future promise. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar; 10 (1): 2-11.
5. Poon RT-P, Fan S-T, Tsang FH-F, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg.* 2002 April; 235(4): 466-486.
6. Moon DB, Lee SG, Hwang S. Liver transplantation for hepa-

- tocellular carcinoma: single nodule with Child-Pugh class A sized less than 3cm. *Dig Dis.* 2007; 25(4): 320.
7. Barbare JC, Bouchè O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, Boige V, Denis B, Blanche A, Pariente A, Milan C, Bedenne L. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1; 23(19): 4338-46.
 8. Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F, et al. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996; 19: 388-396.
 9. Geschwind JF, Ramsey DE, van der Wal BC, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007; 26: 111-117.
 10. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M. Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007 Sep; 37 Suppl 2:S 166-71.
-