

Single-step multimodal locoregional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: balloon-occluded percutaneous radiofrequency thermal ablation (BO-RFA) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE)

Terapia loco-regionale multimodale dell'epatocarcinoma non resecabile con approccio single-step: termoablazione a radiofrequenza durante occlusione temporanea dell'arteria epatica con catetere da PTA (BO-RFA) plus chemioembolizzazione arteriosa transcatetere (TACE)

R. Iezzi¹ • V. Cesario² • L. Siciliani² • M. Campanale² • A.M. De Gaetano¹ • M. Siciliano²
S. Agnes³ • F. Giuliante⁴ • A. Grieco² • M. Pompili² • G.L. Rapaccini² • A. Gasbarrini²
L. Bonomo¹ and HepatoCATT Group for the Multidisciplinary Management of HCC

¹Department of Bioimaging and Radiological Sciences, Institute of Radiology, “A. Gemelli” Hospital, Catholic University, L.go A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

²Department of Internal Medicine, “A. Gemelli” Hospital, Catholic University, L.go A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

³General Surgery and Transplantation Unit, Department of Surgery, “A. Gemelli” Hospital, Catholic University, L.go A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

⁴Hepatobiliary Surgery Unit, “A. Gemelli” Hospital, Catholic University, L.go A Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

Correspondence to: R. Iezzi, Tel.: +39-06-30154977, Fax: +39-06-35501928, e-mail: roberto.iezzi@rm.unicatt.it, iezzir@virgilio.it

Received: 19 December 2011 / Accepted: 20 March 2012 / Published online: 28 January 2013

© Springer-Verlag 2013

Abstract

Purpose. This study was undertaken to evaluate the feasibility, safety and efficacy of a new combined single-step therapy in patients with unresectable multinodular unilobar hepatocellular carcinoma (HCC), with at least one lesion >3 cm, with balloon-occluded radiofrequency ablation (BO-RFA) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of the main lesion and TACE of the other lesions. The second purpose of our study was to compare the initial effects in terms of tumour necrosis of this new combined therapy with those obtained in a matched population treated with TACE alone in a single-step treatment in our centre in the previous year.

Materials and methods. This pilot study was approved by the institutional review board, and informed consent was obtained from all patients. Ten consecutive patients with multinodular (two to six nodules) unilobar unresectable HCC and with a main target lesion >3 cm (range, 3.5–6 cm) not suitable for curative therapy were enrolled in our single-centre multidisciplinary pilot study. The schedule consisted of percutaneous RFA (single 3-cm monopolar

Riassunto

Obiettivo. Valutare nei pazienti affetti da epatocarcinoma multinodulare unilobare non resecabile, con almeno una lesione con diametro >3 cm, la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia di una nuova terapia combinata con RFA durante occlusione arteriosa con catetere per PTA (BO-RFA) seguita da TACE della lesione principale e TACE delle restanti lesioni, in un'unica seduta. Endpoint secondario del nostro studio è stata la comparazione degli effetti iniziali in termini di necrosi tumorale delle lesioni trattate con questa nuova terapia combinata con quelli ottenuti in una popolazione di confronto trattata nel nostro centro nell'anno precedente con sola TACE.

Materiali e metodi. Il nostro studio pilota è stato approvato dal comitato etico e dall'autorità competente, e per tutti i pazienti è stato ottenuto un consenso informato scritto. Dieci pazienti consecutivi affetti da HCC multinodulare (2–6 noduli) unilobare, non resecabile e con una lesione target di diametro >3 cm di diametro (range 3,5–6 cm), non suscettibile di trattamenti di tipo curativo, sono stati arruolati nel nostro studio pilota monocentrico

needle insertion) of the target lesion during occlusion of the hepatic artery supplying the tumour, followed by selective TACE, plus lobar TACE for other lesions (450-mg carboplatin and lipiodol plus temporary embolisation with SPONGOSTAN). Adverse events and intra- and periprocedural complications were clinically assessed. Early local efficacy was evaluated on 1-month follow-up multiphase computed tomography (CT) on the basis of the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (m-RECIST). A separate evaluation of target lesions in terms of enhancement, necrotic diameter and presence and distribution of lipiodol uptake was also performed.

Results. No major complications occurred. Overall technical success, defined as complete devascularisation of all nodules during the arterial phase, was achieved in seven of 10 patients, with three cases of partial response (persistence of small hypervascular nodules). When considering only target lesions, technical success was obtained in all patients, with a nonenhancing area corresponding in shape to the previously identified HCC (necrotic diameter, 3.5–5 cm) and with circumferential peripheral lipiodol uptake (safety margin) of at least 0.5 cm (0.5–1.3 cm).

Conclusions. TACE and BO-RFA, plus TACE in a single-step approach seems to be a safe and effective combined therapy for treating advanced, unresectable HCC lesions, allowing a high rate of complete local response to be achieved in large lesions also.

Keywords Hepatocellular carcinoma · Radiofrequency ablation · Chemoembolization · Combined therapy · Treatment algorithm

multidisciplinare. Il piano di trattamento è stato: RFA (ago con punta esposta da 3 cm) della lesione target durante occlusione endovascolare dell'arteria epatica afferente al tumore con catetere per PTA seguita da una TACE selettiva della stessa, più una TACE lobare per il trattamento delle altre lesioni (450 mg di carboplatino più lipiodol associato a embolizzazione temporanea con spongostan). Gli eventi avversi, così come le complicanze intra- e periprocedurali sono stati valutati clinicamente. L'efficacia locale in fase precoce è stata valutata mediante TC multifasica eseguita a un mese dalla procedura, sulla base dei criteri m-RECIST; separatamente è stata, inoltre, effettuata una valutazione delle lesioni target in termini di enhancement, diametro dell'area necrotica e presenza e distribuzione di lipiodol.

Risultati. Non si sono verificate complicanze maggiori. Il successo tecnico complessivo, definito come la completa devascularizzazione di tutti i noduli in fase arteriosa, è stato ottenuto in 7/10 pazienti con 3 risposte parziali (persistenza di piccoli noduli ipervascolarizzati). Considerando solo le lesioni target, il successo tecnico è stato raggiunto in tutti i pazienti, con la presenza di un'area priva di enhancement nella zona corrispondente al precedente nodulo di HCC (diametro necrotico 3,5–5 cm), con un accumulo periferico di lipiodol circonfenziale (margine di sicurezza), di almeno 0,5 cm (0,5–1,3 cm).

Conclusioni. Il trattamento combinato con BO-RFA seguita da TACE, in un approccio single-step, sembra essere una terapia sicura ed efficace per il trattamento dell'HCC avanzato non resecabile, permettendo di ottenere un alto tasso di risposta locale completa anche in lesioni di grandi dimensioni.

Parole chiave Epatocarcinoma · Termoablazione a radiofrequenza · Chemoembolizzazione · Terapia combinata · Algoritmo di trattamento

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth most common cancer in the world, responsible for an estimated 1 million deaths annually due to its poor prognosis due to rapid infiltrating growth and its frequent onset as a complication of liver cirrhosis [1]. Tumour diameter is an important prognostic factor in patients with HCC; prognosis worsens markedly when the maximum diameter is >5 cm [2–8].

Consensus about a common treatment strategy for patients with HCC has not been reached worldwide, even though several proposals have been published. The most recent is the Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification and treatment schedule [9]. Surgical approaches, including liver resection and liver transplanta-

Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) è il quarto tumore per frequenza nel mondo, responsabile di circa 1 milione di decessi/anno, essendo caratterizzato da una prognosi sfavorevole a causa della sua rapida crescita a carattere infiltrativo e della sua insorgenza, nella maggior parte dei casi, su un fegato cirrotico [1]. Il diametro tumorale è un importante fattore prognostico nei pazienti con HCC. La prognosi, infatti, peggiora nettamente quando il diametro massimo della lesione supera i 5 cm [2–8].

A tutt'oggi non è stata ancora raggiunta una strategia terapeutica universalmente condivisa per i pazienti affetti da HCC, anche se sono state avanzate numerose proposte. La più recente tra queste è la classificazione Barcelona-Cli-

tion, are regarded as curative treatments for HCC [10, 11]. However, only 9–29% of patients are suitable for surgical therapy due to poor hepatic reserve resulting from underlying chronic liver disease, multifocal distribution of tumour nodules, extrahepatic metastases, early vascular invasion, shortage of donor organs, high complication rates and comorbidities [12–14].

Local ablation [alcohol injection or radiofrequency ablation (RFA)] is a safe and effective therapy for patients with small lesions who cannot undergo resection [15–17]. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is recommended as a first-line, noncurative therapy for nonsurgical patients with large/multifocal HCC who do not have vascular invasion or extrahepatic spread [18, 19]. For patients who have either failed TACE or who present with more advanced HCC, new data indicate the efficacy of sorafenib in prolonging life [9, 20].

Recent studies report the multimodal approach to increase the efficacy of single treatments for advanced HCC. Available data suggest that combined therapy with RFA and chemoembolization is superior to either one alone in improving patient survival, but it is not clear which is the best combination of these two procedures [21–25].

The purpose of our study was to evaluate feasibility, safety and efficacy of a new combined single-step therapy in patients with unresectable multinodular unilobar HCC, with at least one lesion >3 cm, with balloon-occluded RFA (BO-RFA) plus TACE of the main lesion and TACE of the other lesions.

Materials and methods

Study design and population

The ethical conduct of the study was approved by our departmental review board in agreement with the 1990 Declaration of Helsinki and subsequent amendments. A prospective single-centre multidisciplinary pilot study was carried out to test a new single-step combined therapy with RFA of the main target lesion during balloon-occlusion of the hepatic artery supplying the tumour, followed by selective chemoembolisation; the procedure was completed by a lobar chemoembolization focused on the treatment of the other small nodules.

Requirements for inclusion were: (a) multinodular HCC with a main lesion ≥ 3 cm in diameter and not suitable for surgery; (b) unilobar nodules; (c) liver cirrhosis classified as Child–Pugh class A or B; (d) no vascular invasion or extrahepatic metastases; (e) no previous treatment.

Exclusion criteria were: (a) Child–Pugh class C; (b) platelet count <40,000/ μ L and International Normalized

nic Liver Cancer (BCLC) per la stadiazione e il trattamento dell'HCC [9]. L'approccio chirurgico, inteso come resezione epatica e trapianto ortotopico di fegato, rappresenta un trattamento curativo per l'HCC [10, 11]. Tuttavia, solo il 9–29% dei pazienti con HCC alla diagnosi sono suscettibili di terapia chirurgica a causa di diversi fattori quali la compromissione della funzionalità epatica dovuta all'epatopatia cronica sottostante, la distribuzione multifocale del tumore, la presenza di metastasi extra-epatiche, la precoce invasione vascolare, la carenza di donatori di organi, l'alto tasso di complicanze e comorbidità [12–14].

L'ablazione locoregionale (attraverso l'iniezione di alcool o mediante radiofrequenza) è una terapia sicura ed efficace per i pazienti con lesioni di piccole dimensioni che non possono essere sottoposti a resezione chirurgica [15–17]. La chemioembolizzazione transarteriosa (transarterial chemoembolization, TACE) è invece raccomandata come terapia di scelta non curativa per i pazienti non suscettibili di approccio chirurgico che presentano un HCC di grandi dimensioni e/o multifocale senza invasione vascolare o diffusione extraepatica [18, 19]. Infine, per i pazienti in cui il trattamento con TACE abbia fallito, o che presentino un HCC molto avanzato, nuovi dati indicano l'efficacia del sorafenib nel prolungare la sopravvivenza [9, 20].

Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi che hanno valutato un approccio multimodale nella terapia dell'HCC avanzato allo scopo di aumentare l'efficacia dei singoli trattamenti. I dati finora disponibili suggeriscono che la terapia combinata con ablazione a radiofrequenza (radiofrequency ablation, RFA) e chemioembolizzazione è superiore in termini di sopravvivenza alla chemioembolizzazione o alla RFA da sola, ma non è chiaro quale sia la migliore combinazione di queste due procedure [21–25].

Sulla base di questo background, l'obiettivo del nostro studio è quello di valutare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia di una nuova terapia combinata in approccio single-step in pazienti affetti da HCC multinodulare, unilobare, non resecabile con almeno una lesione di diametro superiore ai 3 cm, con RFA durante occlusione arteriosa (balloon occlusion, BO) temporanea endovascolare seguita da TACE della lesione principale e TACE delle altre lesioni.

Materiali e metodi

Disegno dello studio/Popolazione di studio

La condotta etica dello studio è stata approvata dal comitato etico e dall'autorità competente del nostro dipartimento, in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1990 e i successivi emendamenti. È stato condotto uno studio pilota multidisciplinare monocentrico prospettico per testare una nuova terapia combinata in approccio single-step con RFA della lesione target di maggiori dimensioni durante l'occlusione endovascolare con catetere per angioplastica transluminale percutanea (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) dell'arteria epatica afferente al tumore, seguita da una TACE selettiva; la procedura è stata quindi completata da una chemioembolizzazione lobare focalizzata al trattamento

Ratio (INR) of >1.5; (c) severe renal impairment or serum creatinine levels >2 mg/dl.

Pretreatment workup

A routine physical examination, laboratory tests and imaging studies, including ultrasonography (US), unenhanced and contrast-medium-enhanced computed tomography (CT) performed with a multiphase protocol (contrast flow rate 4 mL/s; unenhanced, arterial, portal and late phases; slice thickness, 0.625 mm) using a 64-multidetector-row CT scanner (Lightspeed VCT, GE Medical Systems), were performed within 2 weeks before treatment in all patients. The diagnosis of HCC was made on the basis of a positive serum α -fetoprotein level (>20 ng/ml) with positive imaging findings or at least two imaging techniques showing characteristic findings of arterial hypervascularisation in high-risk patients [26].

Treatment

Antibiotics were administered prophylactically before and 1–2 days after the procedures (ciprofloxacin 500 mg). All procedures were performed in an angiographic suite, which had the structural characteristics of an operating room, using patient monitoring and anesthesiological assistance. Diagnostic angiography was always performed under local anaesthesia (10 ml of 1% lidocaine) using the Seldinger technique through a right common femoral approach by placing a 6-F angiographic introducer. Selective coeliac catheterisation was performed with a 6-F guiding catheter (curved C1 or C2, 65 cm in length). A 0.014-in. guidewire (Choice, Boston Scientific) was advanced into the hepatic artery feeding the main target lesion, enabling optimal guidance of the low-profile monorail percutaneous transluminal angioplasty (PTA) balloon (4–5×20 mm, Muso, Terumo, Tokyo, Japan).

RFA was then performed with US guidance with the patient under sedation and local anaesthesia at the site of electrode placement. Fentanyl citrate (0.1–0.2 mg, Phentanest; Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan) was used for analgesia; lidocaine (Xylocaine; AstraZeneca International, Osaka, Japan) was used for local anaesthesia. An internally cooled electrode with a 3-cm exposed tip (Cool-Tip RF Ablation System, Valleylab, Covidien) was then introduced into the target nodule, and the occlusion balloon in the hepatic artery was filled with a mixture of saline solution and contrast material. The RF generator was activated, and a power needed to maintain a temperature of 90–115°C at the hook tips was delivered for 12 min. At the end of the procedure, the electrode was withdrawn, the occlusion balloon deflated and immediate results evaluated with angiography.

After RFA, TACE was performed. Superselective chemo-

dei restanti piccoli noduli.

I requisiti per l'inclusione nel nostro studio sono stati: (a) HCC multinodulare con una lesione principale con un diametro ≥ 3 cm, non suscettibile di trattamento chirurgico; (b) distribuzione unilobare dei noduli; (c) cirrosi epatica in classe A o B della classificazione di Child-Pugh; (d) assenza di invasione vascolare e di metastasi extraepatiche; (e) nessun precedente trattamento dell'HCC. I criteri di esclusione sono stati: (a) classe C di Child-Pugh; (b) una conta piastrinica inferiore a 40.000/ μ L e un valore di INR maggiore di 1,5; (c) insufficienza renale severa o valori di creatinina sierica superiori a 2 mg/dl.

Procedure pre-trattamento

Entro due settimane dal trattamento sono stati eseguiti in tutti i pazienti un esame obiettivo completo, esami laboratoristici ed esami radiologici, quali un'ecografia (US) e una tomografia computerizzata (TC) spirale multifasica eseguita senza e con infusione di mezzo di contrasto (mdc) (velocità di infusione del contrasto 4 mL/s; acquisizione senza mdc e in fase arteriosa, portale e tardiva; collimazione: 0,625 mm) utilizzando uno scanner multidetettore a 64 strati (Lightspeed VCT, GE Medical Systems). La diagnosi di HCC è stata effettuata sulla base dell'aumento dei valori di -fetoproteina (>20 ng/mL) associato a reperti radiologici suggestivi per HCC o almeno due tecniche di imaging con reperti caratteristici di ipervascolarizzazione in pazienti ad alto rischio [26].

Trattamento

Prima della procedura e fino a 1–2 giorni dopo è stata somministrata una terapia antibiotica a scopo profilattico (ciprofloxacina 500 mg). Tutte le procedure sono state eseguite in una sala angiografica con caratteristiche strutturali di una sala operatoria, utilizzando un monitoraggio multiparametrico delle condizioni del paziente e un'assistenza anestesiologicala. La fase angiografica diagnostica è stata eseguita previo approccio transfemorale comune destro, in anestesia locale (10 mL di lidocaina 1%), utilizzando la tecnica di Seldinger, posizionando un introduttore angiografico di 6 Fr. Il cateterismo selettivo del tronco celiaco è stato eseguito con un catetere guida 6 Fr (curva C1 o C2, lunghezza 65 cm). Una guida angiografica 0,014-inch (Choice, Boston Scientific) è stata introdotta nell'arteria epatica afferente alla lesione, consentendo un adeguato e sicuro posizionamento di un catetere per PTA monorail, a basso profilo (4–5×20 mm, Muso, Terumo, Tokyo, Giappone).

La procedura di termoablazione è stata eseguita previo approccio percutaneo, sotto guida ecografica, in anestesia locale e mediante sedazione. Come analgesico per la sedazione è stato usato fentanyl citrato (0,1–0,2 mg, Phentanest, Daiichi Sankyo, Tokyo, Giappone), mentre la lidocaina (Xylocaine, AstraZeneca International, Osaka, Giappone) come anestetico locale. In particolare, un ago da termoablazione con una punta esposta di 3 cm (Cool-Tip RF Ablation System, Valleylab, Covidien) è stato introdotto nel contesto del nodulo target; contemporaneamente è stato gonfiato il

embolisation of the main lesion was performed using a coaxial technique and placing a 2.7-F microcatheter (Progreat; Terumo, Tokyo, Japan) in the distal segmental hepatic artery that was feeding the HCC. In all cases, an emulsion of carboplatin and iodised oil (Lipiodol Ultra Fluid, Mitsui, Tokyo, Japan) was infused, followed by embolisation performed with gelatine sponge particles (Gelfoam, Pfizer, Tokyo, Japan). Treatment was completed by selective or lobar chemoembolization of other associated nodules. A total of 450 mg of carboplatin was always infused (Fig. 1).

Posttreatment and follow-up studies

Perioperative morbidity and mortality included major/minor complications and death, respectively, occurring during the first 7 days. Major complications were assessed using previously described guidelines of image-guided tumour ablation. A major complication was defined as an event that engenders substantial morbidity and disability or an increased level of care or that requires hospital admission or substantially lengthened hospital stay. All other complications were considered minor [27].

To evaluate complications after the procedure, all patients underwent haemoglobin, serum aminotransferase, Meld and Child–Pugh-related liver tests within 24 h, 7 days and 30 days after the procedure, and US within 48–72 h after the procedure. Alfa-fetoprotein and multiphasic spiral CT studies (64-row CT Lightspeed VCT scanner, GE Medical Systems; contrast flow rate 4 mL/s; unenhanced, arterial, portal and late phases; slice thickness, 0.625 mm) were performed 1 month after the procedure to evaluate response to combined therapy (BO-RFA+TACE).

After therapy, lesions may not change in size or may become smaller or larger. Lesions also may become more heterogeneous in density or signal intensity. On arterial-phase images, residual tumour tends to be hyperdense compared with the surrounding liver and necrotic portion. On portal-/late-venous-phase images, tumour can be hypodense relative to liver but become more enhanced than the necrotic portion. The tumour also can be isodense or hyperdense relative to the liver.

We examined the size of the lesions and necrosis and enhancement pattern. Complete and partial response, stable and progressive disease were determined as follows: complete response was defined as complete lesion devascularisation during the arterial phase; necrosis was defined as no enhancing tissue; complete necrosis of a lesion with a safety margin ≥ 5 mm in both arterial and portal venous phase images was considered to be indicative of complete response. Partial response required an at least 30% increase in the percentage of lesion necrosis. Stable disease consisted of insufficient change in lesion necrosis to be classified as

palloncino nell'arteria epatica mediante soluzione salina e mezzo di contrasto. Attivato il generatore di radiofrequenza, la potenza necessaria a mantenere una temperatura di 90–115°C alla punta dell'ago è stata fornita per 12 minuti. Alla fine della procedura, è stato rimosso l'elettrodo, sgonfiato il palloncino, e sono stati valutati i risultati immediati procedurali mediante angiografia.

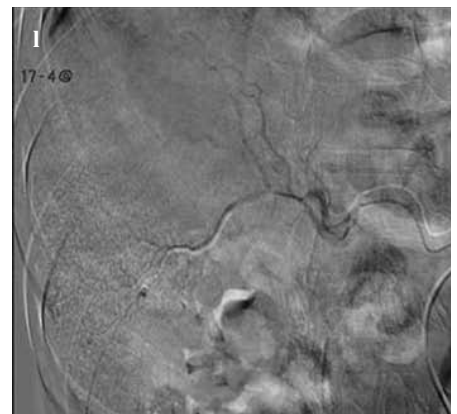
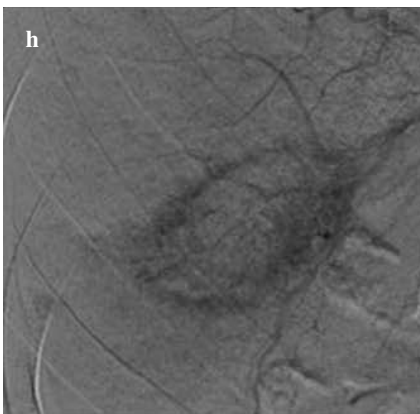
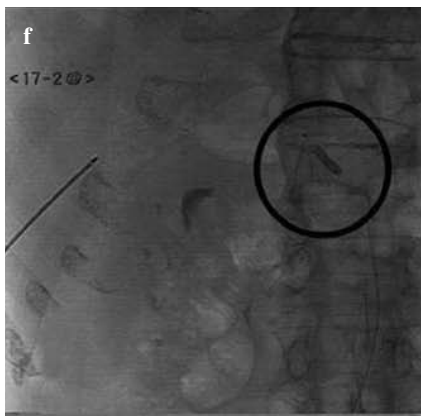
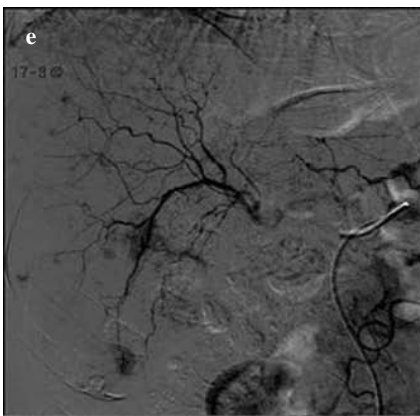
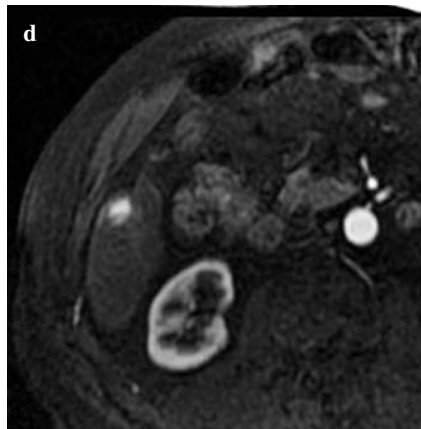
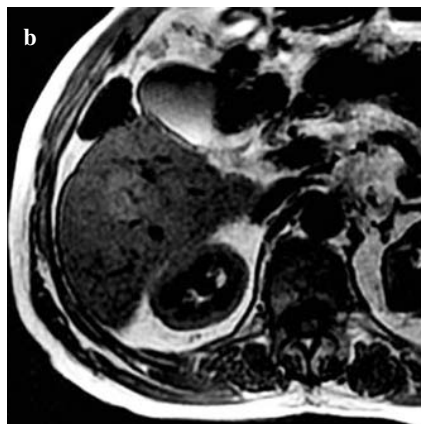
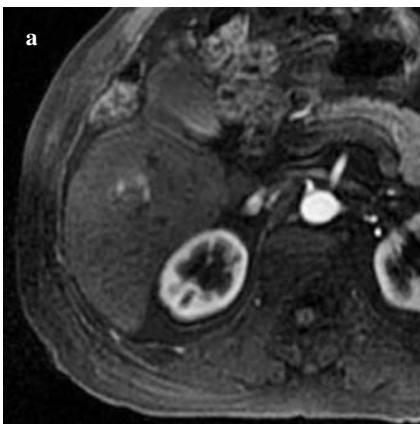
Al termine della radiofrequenza, è stata effettuata una TACE; in particolare, è stata eseguita una chemioembolizzazione superselettiva della lesione principale usando una tecnica coassiale e introducendo un microcatetere di 2,7 Fr (Progreat, Terumo, Tokyo, Giappone) nel segmento distale dell'arteria epatica afferente al nodulo di HCC. In tutti i casi, si è proceduto all'infusione di una emulsione di carboplatino (Carboplatin) e lipiodol (Lipiodol Ultra Fluid, Mitsui, Tokyo, Giappone), seguita da embolizzazione mediante particelle riassorbibili di Spongostan (Gelfoam, Pfizer, Tokyo, Giappone). Il trattamento è stato infine completato da una chemioembolizzazione selettiva o lobare degli altri noduli associati. In tutti i casi è stata utilizzata una dose totale di 450 mg di carboplatino (Fig. 1).

Follow-up

La valutazione della morbilità e mortalità perioperatoria ha incluso complicanze minori e maggiori e il decesso verificatisi entro i primi 7 giorni dalla procedura. Le complicanze maggiori sono state valutate utilizzando le linee guida precedentemente descritte. In particolare, una complicanza maggiore è stata definita come un evento che determina un'importante morbilità e invalidità o che richiede un intervento terapeutico maggiore o un'ospedalizzazione o un prolungamento della degenza. Tutte le altre complicanze sono state considerate minori [27].

Per la valutazione delle complicanze post-procedurali, tutti i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio dell'emoglobina, degli indici di epatocitonecrosi e dei parametri epatici correlati agli scores di Meld e Child-Pugh entro 24 ore, e dopo 7 e 30 giorni dalla procedura. È stata altresì effettuata un'ecografia entro 48–72 ore dalla procedura. Un mese dopo la procedura sono stati eseguiti dosaggio dell'alfa-fetoproteina e una TC spirale multifasica (scanner multidetettore a 64 strati, CT Lightspeed VCT scanner, GE Medical Systems; acquisizione senza mdc e in fase arteriosa, portale e tardiva; 120 mL di mdc con flusso 4 mL/s; collimazione 0,625 mm) per valutare la risposta alla terapia combinata (BO-RFA+TACE).

Dopo il trattamento, le lesioni possono o meno subire delle modifiche nelle dimensioni. Le lesioni possono inoltre diventare disomogenee. In fase arteriosa, il residuo tumorale tende a mostrarsi iperdenso in confronto al parenchima epatico circostante e alla porzione necrotica. Nella fase venosa portale/tardiva, il tumore può apparire ipodenso rispetto al fegato, ma può presentare maggiore enhancement rispetto all'area necrotica. Il tumore può anche mostrarsi isodenso o iperdenso relativamente al fegato circostante. Abbiamo quindi esaminato le dimensioni delle lesioni e dell'area di necrosi e il tipo di enhancement. Risposta completa, risposta parziale, stabilità e progressione di malattia sono state con-



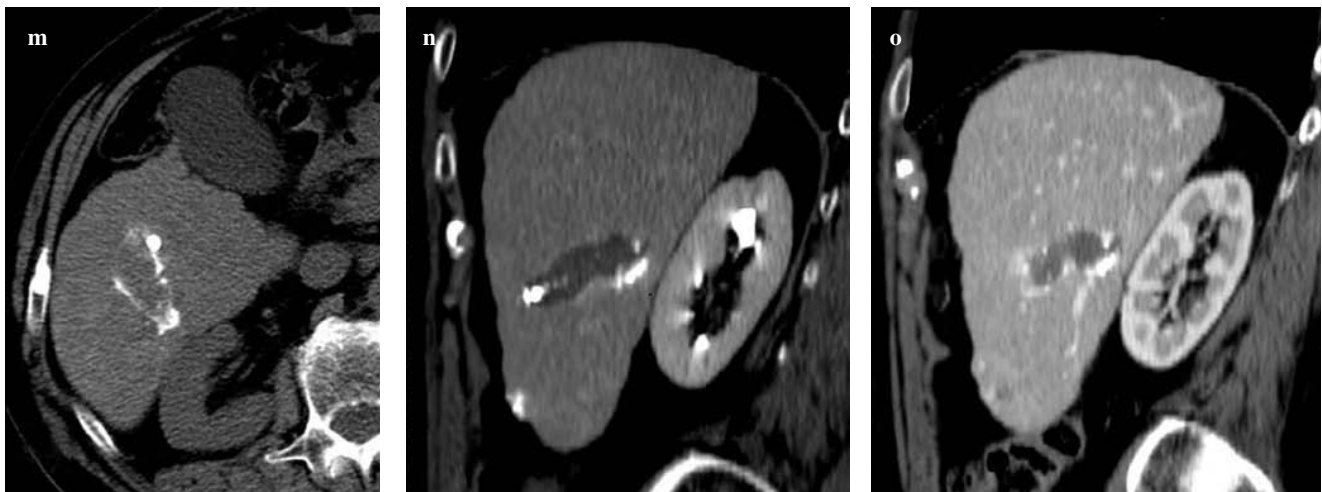


Fig. 1a-o A 77-year-old man, Child–Pugh class A. Magnetic resonance (MR) images demonstrate a large target hypovascular nodule in hepatic segment VI (5 cm in diameter) (a–c), with concomitant associated unilobar lesions (d), as confirmed by digital subtraction angiography (DSA) (e). The radiofrequency ablation (RFA) electrode is placed into the main target lesion under ultrasound (US) guidance, and the RF generator was activated during balloon occlusion (arrow in f) of the tumour arterial supply. DSA images performed after RFA show the immediate result, with a complete central devascularized area and peripheral reactive hyperaemia (g,h). After RFA, a superselective chemoembolization of the main lesion is performed by placing a microcatheter in the distal segmental hepatic artery feeding the hepatocellular carcinoma (HCC) (i). The procedure is completed by chemoembolization of concomitant nodules (l). Axial (m) and 3D (n,o) multidetector computed tomography (MDCT) images, obtained 1 month after balloon-occluded RFA combined with transarterial chemoembolization (TACE), demonstrate complete necrosis of the lesion without suspicious contrast enhancement, with concentric peripheral lipiodol uptake and a safety margin.

Fig. 1a-o Paziente di 77 anni, uomo, Child-Pugh classe A. Le immagini MRI mostrano un nodulo target di grandi dimensioni ipovascolare nel VI segmento epatico (diametro 5 cm) (a–c) con associate altre lesioni concomitanti a distribuzione unilobare (d), come confermato dalla DSA (e). L'elettrodo per RFA viene posizionato a livello della lesione target sotto guida ecografica e il generatore di radiofrequenze viene attivato durante occlusione con palloncino (freccia in f) dell'arteria afferente al tumore. Le immagini angiografiche eseguite dopo RFA mostrano un risultato immediato con un'area centrale completamente devascularizzata e iperemia periferica reattiva (g,h). Dopo RFA, è stata eseguita una chemoembolizzazione superselettiva della lesione principale, posizionando un microcatetere nel segmento distale dell'arteria epatica afferente al tumore (i). La procedura viene completata mediante chemoembolizzazione dei noduli concomitanti (l). Le immagini TC assiali (m) e 3D (n,o) ottenute un mese dopo la procedura mostrano la necrosi completa della lesione in assenza di contrast-enhancement sospetto, con accumulo di lipiodol periferico concentrico quale margine di sicurezza.

complete or partial response. Progressive disease is at least a 20% increase or appearance of new lesions.

According to our ethical committee, all patients with relapsing or progressive tumours were treated with the best possible options (other percutaneous therapies such as repeated TACE, supportive care).

TACE group

All patients were individually matched with a balanced group of patients (ratio 1:2) who underwent TACE alone in single-step treatment in our centre during the previous year to compare initial technical effects in terms of tumour necrosis. The TACE group was considered the control group in order to perform a formal comparison of efficacy between standard treatment and investigational treatment groups.

Results

Study population

Between April and September 2010, ten consecutive pa-

siderate come segue: una risposta completa è stata definita come “completa devascularizzazione della lesione durante la fase arteriosa”; la necrosi è stata definita come “assenza di enhancement”; la necrosi completa di una lesione con la presenza di un margine di sicurezza maggiore o uguale di 5 mm in fase arteriosa e venosa portale è stata considerata indicativa di risposta completa. Una risposta parziale è stata definita come un aumento di almeno il 30% nell'estensione della necrosi tumorale. La stabilità di malattia è stata definita come modificazione dell'area di necrosi della lesione che risulta insufficiente per poter essere classificata come risposta completa o parziale. La progressione di malattia è stata definita come aumento di almeno il 20% dell'area tumorale o comparsa di nuove lesioni.

In accordo con il nostro comitato etico, tutti i pazienti che hanno mostrato una recidiva tumorale o una progressione di malattia sono stati trattati con la migliore strategia terapeutica possibile (altre procedure percutanee, quali un ulteriore TACE, o terapia di supporto).

Gruppo TACE

Tutti i pazienti sono stati singolarmente matchati con un gruppo bilanciato di pazienti (rapporto 1:2) sottoposti a singolo trattamento con TACE nel nostro centro nel precedente anno, per comparare i risultati tecnici iniziali in termini di

tients (all men; mean age, 68.7 ± 8.6 years; range, 56–79 years) with multinodular (two to six nodules) unilobar unresectable HCC [diagnosis according to the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) practice guidelines for management of HCC, 2010] and with a main target lesion >3 cm, not suitable for curative therapy, were enrolled in our single-centre multidisciplinary pilot study. Mean patient height and weight were 169.6 ± 6.8 cm (range, 160–184 cm) and 70.4 ± 7.3 kg (range, 62–93 kg), respectively. Mean body mass index (BMI) was 29.2 ± 4.8 kg/m² (range, 23.5–35 kg/m²).

Hepatic impairment was evaluated using Child–Pugh scores: seven patients (70%) class A cirrhosis, three (30%) class B cirrhosis. The underlying biopsy-proven cirrhosis was related to hepatitis C in five patients (50%), hepatitis B in two patients (20%), alcohol use in one patient (10%) and cryptogenic in two patients (20%). Two patients (20%) had a platelet count $<50,000/\mu\text{L}$, four $\geq 50,000/\mu\text{L}$ and $<100,000/\mu\text{L}$, and the last four patients $> 100,000/\mu\text{L}$ (mean platelet count, $103,800 \pm 56,23$; range, 42,000–304,000).

The mean diameter of the largest lesion was 4.1 ± 0.5 cm (3.5–6 cm); target lesions were located in segment IV (n=3), segment VIII (n=2), segment VII (n=2), segment III (n=1) and segment VI (n=2). One tumour was adjacent to the diaphragm (10%) (Fig. 2), one was located on the intra-abdominal free surface (10%) and two were proximal to the hepatic portal region in contact with a large-vessel wall (20%).

All patients had multiple HCCs; in detail, four had one large HCC (target lesion) and another HCC <3 cm, whereas four and two patients had fewer or more than five associated unilobar lesions <3 cm in diameter, respectively, for a total of 27 associated lesions.

Intraprocedural/immediate posttreatment results

The procedure was feasible in all patients. Technical success was achieved in all ten patients (100%). Hepatic angiography performed at the end of RFA depicted complete disappearance of the tumour neovasculature in all cases. No hepatic arterial damage occurred; in detail, there were no cases of thrombosis or arterial dissection, tear or rupture.

Patients were discharged at 72–96 h. No major complications were recorded. With regard to minor complications, self-limited subcapsular haematoma was observed in two patients (with a platelet count of $42,000/\mu\text{L}$ and $76,000/\mu\text{L}$, respectively; Fig. 3) and hypertransaminasaemia not requiring any treatment in seven patients. In all patients who had elevated α -fetoprotein level pretreatment, values decreased to within the normal range in seven: to 20–100 $\mu\text{g/L}$ in two, and from 1,528 to 975 $\mu\text{g/L}$ in one, with a significant decrease from baseline values ($p < 0.05$).

necrosi tumorale. Il gruppo TACE è stato considerato alla stregua di un gruppo di controllo in modo da effettuare una comparazione formale di efficacia tra il trattamento standard e il trattamento sperimentale.

Risultati

Popolazione dello studio

Tra aprile e settembre 2010, dieci pazienti consecutivi (10 uomini; età media $68,7 \pm 8,6$ anni; range 56–79 anni) con HCC multinodulare (2–6 noduli), unilobare, non reseccabile (diagnosticato secondo linee guida AASLD per la gestione dell'HCC, 2010) e con una lesione target >3 cm, non suscettibile di terapie curative, sono stati arruolati nel nostro centro per questo studio pilota multidisciplinare. L'altezza e il peso medio dei pazienti è risultato pari a $169,6 \pm 6,8$ cm (range 160–184 cm) e di $70,4 \pm 7,3$ kg (range 62–93 kg), rispettivamente; il BMI è risultato pari a $29,2 \pm 4,8$ kg/m² (range 23,5–35 kg/m²).

L'insufficienza epatica è stata valutata con punteggio Child-Pugh: cirrosi in classe A in 7 pazienti (70%), classe B in 3 pazienti (30%). La cirrosi sottostante, diagnosticata istologicamente, è risultata correlata a infezione da epatite C in 5 pazienti (50%), epatite B in 2 pazienti (20%), abuso di alcool in 1 paziente (10%), e criptogenetica in 2 pazienti (20%). In due pazienti (20%) la conta piastrinica è risultata minore a $50.000/\mu\text{L}$, in quattro (40%) compresa tra 50.000 e $100.000/\mu\text{L}$, e nei restanti quattro (40%) maggiore di $100.000/\mu\text{L}$ (conta piastrinica media 103.800 ± 56.423 ; range 42.000 – 304.000).

Il diametro medio della lesione più grande è risultato pari a $4,1 \pm 0,5$ cm (3,5–6 cm); le lesioni target erano situate nel IV segmento (n=3), VIII segmento (n=2), VII segmento (n=2), III segmento (n=1) e VI segmento (n=2). Una lesione era adiacente al diaframma (10%) (Fig. 2), una situata sulla superficie intra-addominale libera (10%) e due in prossimità della regione portale in contatto con la parete di un grosso vaso (20%).

Tutti i pazienti presentavano inoltre multipli noduli di HCC; in particolare, 4 pazienti presentavano un grande nodulo di HCC (lesione target) e un altro nodulo inferiore a 3 cm, mentre 4 pazienti meno di 5 lesioni unilobari concomitanti e 2 più di 5, per un totale di 27 lesioni associate.

Risultati post-trattamento intra- e periprocedurali

La procedura è risultata fattibile in tutti i pazienti. Il successo tecnico è stato ottenuto in tutti i 10 pazienti (100%). L'angiografia epatica eseguita al termine della RFA ha mostrato in tutti i casi scomparsa completa della neovascolarizzazione del tumore. Nessun danno si è verificato a livello dell'arteria epatica; in particolare, non è stata registrata alcuna trombosi o dissezione arteriosa, lacerazione o rottura.

I pazienti sono stati dimessi tra le 72–96 h. Non sono state registrate complicanze maggiori. Per quanto riguarda le complicanze minori, in 2 pazienti (con conta piastrinica di $42.000/\mu\text{L}$ e $76.000/\mu\text{L}$, rispettivamente; Fig. 3) è stato

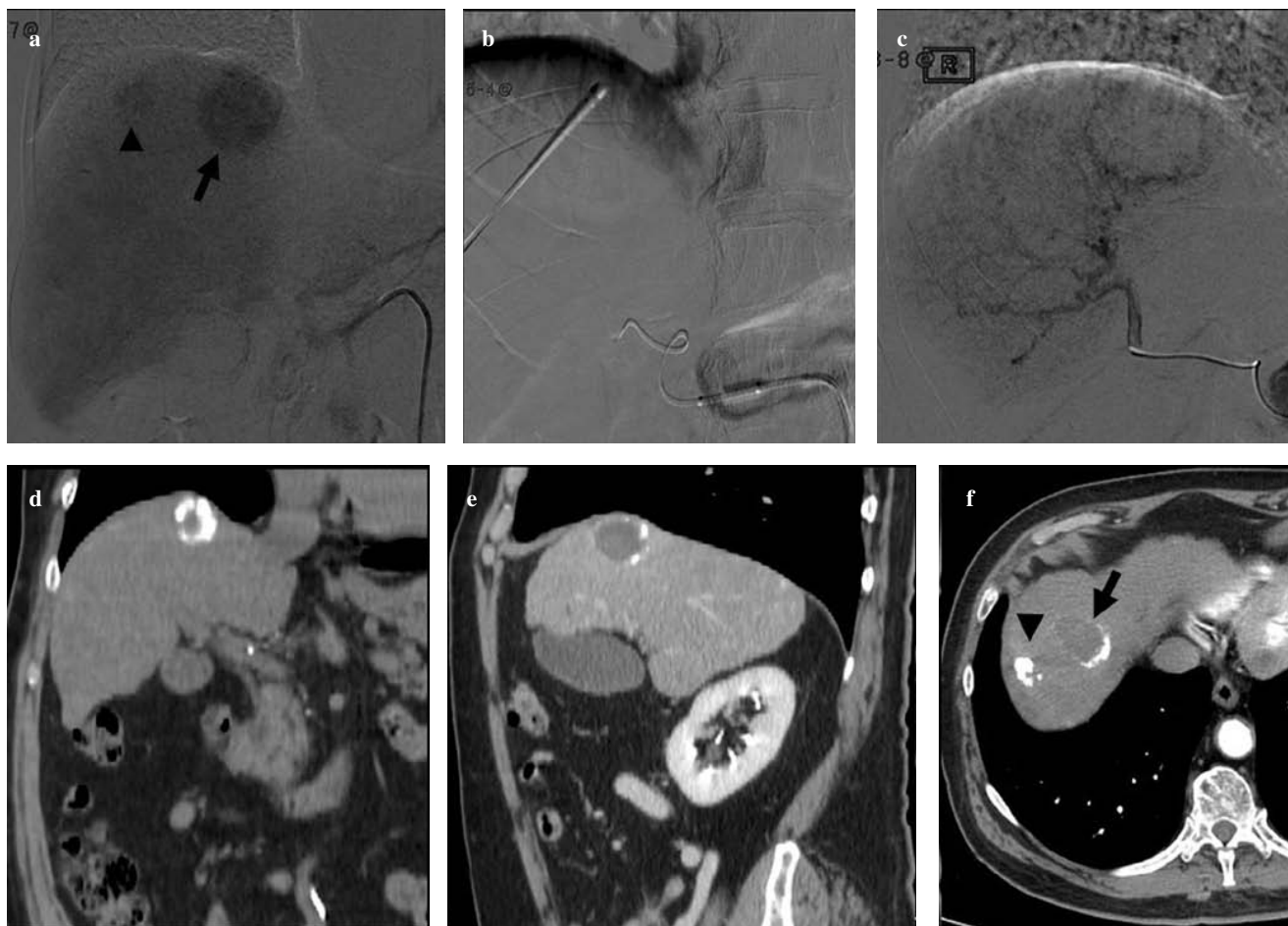


Fig. 2a-f A 64-year-old man, Child–Pugh class B. Digital subtraction angiography (DSA) image demonstrates a main hepatocellular carcinoma (HCC) nodule in segment VIII (arrow in a) abutting the diaphragm. This was treated with balloon-occluded radiofrequency ablation (BO-RFA) (b) followed by selective chemoembolization (c); the other small adjacent nodule (arrowhead in a) was treated with chemoembolization only. Three-dimensional (d,e) and axial (f) images show complete response to the procedure, without complications.

Fig. 2a-f Paziente di 64 anni, uomo, Child-Pugh classe B. Le immagini DSA mostrano un nodulo target di HCC nell'VIII segmento (freccia in a) strettamente adiacente al diaframma, trattato con BO-RFA (b), e successiva chemioembolizzazione (c); un altro piccolo nodulo adiacente (freccia sopra in a) è stato trattato esclusivamente con chemioembolizzazione. Le immagini 3D (d,e) e assiali (f) mostrano una completa risposta senza complicanze.

Short-term results

On 1-month CT examination, when considering the main target lesion, a nonenhancing area corresponding in shape to the previously identified HCC (mean necrotic diameter, 3.42 ± 0.41 cm; range, 3–4.5 cm), with circumferential peripheral lipiodol uptake (safety margin) of at least 1.02 ± 0.71 cm (0.3–2.8 cm) was always obtained, with a final mean diameter of treated lesion (necrotic plus safety margin) of 4.53 ± 0.53 cm (range, 3.6–5.5 cm).

When we considered the main target lesion, complete response was achieved in seven of ten (70%) patients, whereas a partial response was obtained in three (residual tumour <30% in one; 30–50% in two; >50% in 0) without progressive disease. Conversely, when we considered concomitant nodules, complete lipiodol uptake without con-

osservato un ematoma sottocapsulare autolimitantesi e in 7 pazienti ipertransaminasemia, per i quali non è stato comunque richiesto alcun trattamento. I livelli di alfafetoproteina hanno subito un decremento in tutti i pazienti che presentavano valori pre-trattamento elevati, riportandosi all'interno del range di normalità in 7 pazienti, tra 20–100 $\mu\text{g/L}$ in 2, e da 1,528 a 975 $\mu\text{g/L}$ in 1 paziente, con un decremento statisticamente significativo rispetto ai valori al baseline ($p < 0,05$).

Risultati a breve termine

All'esame TC eseguito a 1 mese dal trattamento, se si considera la lesione target, è stata sempre ottenuta un'area priva di enhancement nella zona corrispondente al precedente nodulo di HCC (diametro medio dell'area necrotica $3,42 \pm 0,41$ cm, range 3–4,5 cm), con un accumulo periferico circonferenziale di lipiodol, quale margine di sicurezza, di almeno $1,02 \pm 0,71$ cm (0,3–2,8 cm), con un diametro finale medio



Fig. 3a-f A 70 year-old man, Child–Pugh class A. Platelet count, 42,000/ml. computed tomography (CT) image (a) shows a main hypovascular hepatocellular carcinoma (HCC) lesion located in the V–VI hepatic segment. Post-radiofrequency-ablation digital subtraction angiography (RFA DSA) images (b,c) clearly demonstrate a significant contrast blush due to active arterial bleeding from vessels surrounding the lesion. Post-RFA transarterial chemoembolization (TACE) (d) allowed us to treat active arterial bleeding without any other adjunctive treatment, with complete resolution of the complication, as demonstrated by ultrasound performed 48 h after the procedure (e) and 1-month computed tomography (CT) follow-up (f). CT images demonstrate complete necrosis of the lesion without any complications.

Fig. 3a-f Paziente di 70 anni, uomo, Child-Pugh classe A, conta piastrinica: 42.000/mL. Le immagini TC (a) mostrano una lesione maggiore di HCC ipovascolare localizzata nel V-VI segmento epatico. Le immagini DSA post-RFA (b,c) mostrano chiaramente uno spandimento del mezzo di contrasto dovuto a sanguinamento arterioso attivo dai vasi circostanti la lesione. La TACE post-RFA (d) ha permesso di trattare il sanguinamento arterioso attivo senza necessità di trattamenti aggiuntivi, con completa risoluzione della complicanza, come evidenziato da un'ecografia eseguita 48 ore dopo la procedura (e), e dalla TC a un mese (f); nel dettaglio, le immagini TC dimostrano la necrosi completa della lesione senza alcuna complicanza.

trast enhancement was obtained in 13/27 lesions (48.2%), whereas a partial response was obtained in the remaining 14 lesions: residual tumour <30% in nine (33.3%); 30–50% in four lesions (14.8%); >50% in one lesion (3.7%), without progressive disease or new lesions observed (0%). In summary, complete necrosis or residual tumour <30% was obtained in 22/27 lesions (81.5%).

TACE group

The digital archive was searched for all patients who had undergone TACE in our department between January 2009 and December 2009. Among 87 patients with multinodular

della lesione trattata (area necrotica e margine di sicurezza) di $4,53 \pm 0,53$ cm (range 3,6–5,5 cm).

Se si considera solo la lesione target, è stata ottenuta una risposta completa in 7/10 (70%) pazienti, una risposta parziale in 3/10 pazienti (tumore vitale residuo <30%: 1 paziente; 30–50%: 2 pazienti; >50%: 0 pazienti), in assenza di progressione di malattia. Se si considerano i noduli concomitanti, è stata osservata una captazione completa di lipiodol senza contrast-enhancement in 13/27 lesioni (48,2%), mentre è stata ottenuta una risposta parziale nelle altre 14 lesioni (tumore residuo <30%: 9 lesioni, 33,3%; 30–50%: 4 lesioni, 14,8%; >50%: 1 lesione, 3,7%), senza progressione di malattia o comparsa di nuove lesioni (0%). Riassumendo, una necrosi completa o un tumore residuo <30% è stato ottenuto in 22/27 lesioni (81,5%).

unilobar HCC treated with selective/lobar chemoembolization (TACE) alone [emulsion of 450 mg of carboplatin and iodised oil followed by embolisation performed with gelatine sponge particles (Gelfoam; Pfizer, Tokyo, Japan)], we selected 20 patients who were individually matched with the study population to create a balanced control group to formally compare efficacy between standard and investigational treatment in a single-step approach.

The TACE group comprised 20 patients with similar epidemiological (18 men, two women; mean age, 66.4±6.3 years; range, 54–83 years) and lesion (multinodular unilobar unresectable HCC with a target main lesion >3 cm) characteristics. The mean diameter of the largest lesion was 4.3±0.4 cm (3.3–6.2 cm), with a total of 51 associated lesions (eight patients had another HCC <3 cm, whereas eight and four patients had less or more, respectively, than five associated unilobar lesions <3 cm in diameter).

On 1-month CT examination, when considering the target lesion, complete response was achieved in 2/20 (10%) patients and a partial response with residual tumour <30% in 4/20 (20%) patients, with residual tumour >30% in 8/20 (40%) patients and with residual tumour >50% in the remaining 6/20 patients (30%). When considering concomitant nodules, complete lipiodol uptake without contrast enhancement was obtained in 10/51 lesions (19.6%), whereas a partial response was obtained in the remaining 40 lesions: residual tumour <30% in 12 lesions (23.5%); 30–50% in 19 lesions (37.2%); >50% in ten lesions (19.6%), without progressive disease or new lesions observed (0%). In summary, complete necrosis or residual tumour <30% was obtained in 22/51 lesions (43.1%).

Discussion

Although screening programmes for high-risk patients have become more popular, and many HCCs are now found in the early stages, some patients still present with large HCCs with a poor prognosis because they are suitable for palliative treatment only. In the clinical setting, patients with HCC should be stratified by disease stage based on the BCLC scheme [9]. It is well known that patients with HCC diagnosed at an early stage are optimal candidates for resection, liver transplantation or percutaneous ablation. RFA is a useful therapeutic option, but only for treating unresectable, small HCCs (<3 cm) [15–17]. Its major weakness is related to the limited size of coagulation necrosis that can be obtained; in fact, a complete short-term necrosis can be achieved in <50–70% of lesions >3 cm in diameter, even if the procedure is repeated [17]. Another determinant of success is lesion location. Central lesions should be avoided because of the risk of injury to the central

Gruppo TACE

È stata eseguita una ricerca nel sistema di archivio elettronico per identificare tutti i pazienti sottoposti a TACE nel nostro dipartimento tra gennaio e dicembre 2009. Su un totale di 87 pazienti con HCC multinodulare unilobare trattati con singola chemioembolizzazione (TACE) selettiva/lobare (emulsione di 450 mg di carboplatino [Carboplatin] e lipiodol [Lipiodol Ultra Fluid] seguita da embolizzazione effettuata con particelle riassorbibili di Spongostan [Gelfoam]), sono stati selezionati 20 pazienti da confrontare con la popolazione di studio, al fine di creare un gruppo equilibrato di controllo per eseguire un confronto formale tra l'efficacia del trattamento standard e il gruppo di trattamento sperimentale con approccio combinato in single-step.

Il gruppo TACE è risultato composto da 20 pazienti con caratteristiche simili epidemiologiche (18 uomini, 2 donne; età media: 66,4±6,3 anni; range 54–83 anni) e simile tipologia di lesioni (HCC multinodulare unilobare non resecabile con una lesione target maggiore di 3 cm). Il diametro medio della lesione target è risultato pari a 4,3±0,4 cm (3,3–6,2 cm) con un totale di 51 lesioni associate (8 pazienti avevano un altro nodulo di HCC inferiore a 3 cm, 8 meno di 5 lesioni unilobari concomitanti e 4 più di 5 lesioni unilobari concomitanti).

Al controllo TC eseguito a 1 mese dal trattamento, se si considera la lesione target, una risposta completa è stata ottenuta in 2/20 (10%) pazienti, una risposta parziale, con tumore vitale residuo <30%, in 4/20 (20%) pazienti, con tumore vitale residuo >30% in 8/20 (40%) pazienti, e con tumore vitale residuo >50% nei restanti 6/20 pazienti (30%). Se si considerano i noduli concomitanti, è stata osservata una captazione completa di lipiodol senza contrast-enhancement in 10/51 lesioni (19.6%), mentre una risposta parziale è stata osservata nelle restanti 40 lesioni (residuo tumorale <30%: 12 lesioni, 23,5%; 30–50%: 19 lesioni, 37,2%; >50%: 10 lesioni, 19,6%), in assenza di progressione di malattia o comparsa di nuove lesioni (0%). Riassumendo, una necrosi completa o con residuo tumorale <30% è stata osservata in 22/51 lesioni (43,1%).

Discussione

Sebbene i programmi di screening per pazienti ad alto rischio siano attualmente molto diffusi, rendendo possibile la diagnosi di HCC in fasi iniziali, alcuni pazienti si presentano ancora alla diagnosi con HCC di grandi dimensioni e con una prognosi sfavorevole perché suscettibili solo di trattamenti palliativi. Clinicamente, i pazienti con HCC dovrebbero essere classificati per stadio di malattia sulla base dello schema BCLC [9]. È noto che i pazienti in cui viene effettuata diagnosi in fase precoce di early-HCC rappresentano i candidati ottimali per la resezione, trapianto di fegato o ablazione percutanea. La RFA rappresenta un'utile opzione terapeutica solo per il trattamento di HCC non resecabili di piccole dimensioni (<3 cm) [15–17]. Il suo limite principale è legato alla possibilità di ottenere solo un'estensione modesta della necrosi coagulativa; come dato di fatto, una necrosi

bile duct and vessels, whereas lesions bordering a large (>3 mm) vessel may not respond because of thermal protection provided by the adjacent blood flow, a phenomenon termed “heat sink”. Blood flow promotes heat loss, and reducing or eliminating blood flow during the RFA procedure is known to increase the volume of the ablative zone. To increase the area of coagulation necrosis (ablation zone size), arterial occlusion such as balloon occlusion, embolisation and chemoembolization are combined with RFA [28, 29].

However, if these options are not feasible, patients must be considered for palliation. TACE is indicated in asymptomatic patients with multinodular tumours that have not invaded vessels or disseminated outside the liver. This type of patient is the best candidate for this approach, particularly if the patient still meets criteria for Child–Pugh A stage. TACE induces extensive tumour necrosis in >50% of patients, but <2% of treated patients achieve complete response. Patients who present with a more advanced stage or who fail TACE are candidates for sorafenib providing they remain in Child–Pugh class A with a good performance status. Finally, patients at a terminal stage with deeply impaired physical condition (performance status >2) and/or massive tumour burden with heavily impaired liver function should receive symptomatic treatment to avoid unnecessary suffering.

The main aims of research in this field should be to increase the rate of patients suitable for curative treatment and, consequently, reduce indications for palliation only. Recent data suggest that combined therapy with RFA and chemoembolization is superior to chemoembolization or RFA alone in improving patient survival and more effective for treating large tumours [21–25]. However, it is not clear which is the best combination of these two procedures.

According to our approach, balloon occlusion of tumour arterial supply seems to increase the area of coagulation necrosis (ablation zone size) obtained with RFA, reducing arterial blood flow and minimising heat loss (heat sink), as also reported by Rossi et al. [28, 29]. On the other hand, TACE seems to increase the local effect of RFA by acting on the large zones of sublethal heating created during RFA application in tissues surrounding the electrode. In detail, the chemotherapy drug should be concentrated in a relatively small volume of residual viable neoplastic tissue characterised by reduced cell resistance to the drug due to previous exposure to sublethal heating. Furthermore, uptake of the chemotherapy drug could also be enhanced by the reactive hyperaemia induced by RFA, thus facilitating drug delivery. The rationale for performing TACE after RFA was based on the hypothesis that there could be a loss of efficacy of the drugs used during TACE when they

completa di breve durata può essere realizzata in meno del 50–70% delle lesioni di diametro maggiore di 3 cm, anche se la procedura viene ripetuta [17]. Un altro determinante del successo della tecnica è la localizzazione della lesione. Il trattamento delle lesioni centrali dovrebbe essere evitato per il rischio elevato di danno a strutture centrali dell'albero biliare e vascolare, mentre quello di lesioni adiacenti ai grandi vasi (>3 mm) potrebbe non presentare un'adeguata risposta a causa della dispersione termica legata al flusso sanguigno, fenomeno chiamato “heat sink”. Il flusso sanguigno favorisce la dispersione di calore, per cui la riduzione o l'interruzione dello stesso durante la procedura di RF permette di aumentare il volume della zona ablata. L'occlusione arteriosa, come ad esempio l'occlusione con palloncino, l'embolizzazione e la chemoembolizzazione, viene combinata con la RFA per aumentare l'area di necrosi coagulativa (dimensione dell'area di ablazione) [28, 29].

Se tali opzioni terapeutiche non sono eseguibili, i pazienti devono essere considerati per un trattamento palliativo. La chemoembolizzazione transarteriosa è indicata in pazienti asintomatici con tumore multinodulare senza invasione vascolare o diffusione extraepatica di malattia. Tali pazienti rappresentano i migliori candidati per questo tipo di approccio terapeutico, in particolare quando rientrano nello stadio A della classificazione di Child–Pugh. La TACE produce una necrosi estesa del tumore in più del 50% dei pazienti; tuttavia, in meno del 2% è possibile ottenere una risposta completa. I pazienti che si presentano con una malattia in stadio più avanzato o che falliscono un trattamento con TACE sono candidati al sorafenib a condizione che rimangano in classe Child–Pugh A e con un buon performance status. Infine, i pazienti con malattia in stadio terminale in condizioni generali scadute (performance status >2) e/o con estensione tumorale massiva con funzionalità epatica residua pesantemente compromessa, potrebbero ricevere un trattamento sintomatico per evitare sofferenze non necessarie.

Lo scopo principale dei ricercatori in questo campo di interesse dovrebbe essere aumentare il tasso di pazienti candidabili a trattamenti curativi e conseguentemente ridurre le indicazioni per la sola palliazione. Recenti dati suggeriscono che la terapia combinata con RFA e chemoembolizzazione è superiore ai singoli trattamenti in termini di aumento della sopravvivenza, ed è più efficace nel trattamento di tumori di grandi dimensioni [21–25]. Tuttavia, non è ancora chiara la combinazione ottimale delle due procedure.

Secondo il nostro approccio, l'occlusione con palloncino dell'arteria afferente alla lesione tumorale sembra aumentare l'area di necrosi coagulativa (dimensioni dell'area di ablazione) ottenuta con la RFA, riducendo il flusso arterioso e minimizzando la dispersione di calore (“heat sink”), come è stato riportato da Rossi et al. [28, 29]. D'altro canto, la chemoembolizzazione transarteriosa sembra incrementare l'effetto locale dell'ablazione, agendo a livello dell'area circostante l'elettrodo che ha ricevuto una dose subletale di radiazione durante RFA. In particolare, il chemioterapico potrebbe concentrarsi in un volume relativamente piccolo di tessuto neoplastico residuo vitale caratterizzato da una ridotta resistenza cellulare al farmaco per la precedente esposizione alla dose subletale di calore. Inoltre, la captazione

are exposed to high temperatures [30].

Our approach allowed us to obtain a high rate of complete local response in large lesions as well (mean diameter of the target lesion, 4.1 ± 0.5 cm), with a complete necrosis or residual tumour <30% obtained in 80% of patients. A residual tumour of 30–50% was obtained in two target lesions >5 cm. Furthermore, it also allowed us to treat large hypovascular lesions not responding to TACE alone due to the post-RFA reactive hyperaemia (Fig. 1). When considering associated nodules, our approach allowed multiple lesions to be treated with a single-step procedure, resulting in complete necrosis or residual tumour <30% in 22/27 lesions (81.5%).

These results are interesting if compared to the rate of complete necrosis or residual tumour <30% obtained in the TACE control group (30% for the target lesion and ~ 43% for associated nodules). It is well known that TACE alone needs to be repeated either at regular intervals or “on demand” and that repeating TACE may damage noncancerous hepatocyte functions and affect clinical course. Furthermore, during follow-up, the residual tumour nests recover their blood supply and the tumour continues to grow, affecting final treatment response.

These findings were further supported by the dramatic decrease in α -fetoprotein levels, which either returned to normal or were no longer substantially elevated after our investigational treatment. Moreover, our approach allowed us to expand the indication for RFA to previously contraindicated cases with difficulty in the application or the high-risk nature of RFA [17]. This, therefore, allowed us to use RFA to effectively treat complex lesions as well (4/10, 40%), i.e. hepatic tumours adjacent to the diaphragm with a consequent high risk of thermal injury, or tumours located on the intra-abdominal free surface or proximal to the hepatic portal region. In fact, the aim of ensuring a safety margin should be related to the high risk of damage to the hepatic artery or portal vein, which would lead to hepatic infarction, or bile-duct injury-associated complications, such as biloma or abscess. On the other hand, less selective treatment could result in local recurrence. Taking this into consideration, we obtained a peripheral or central necrosis with RFA by treating the part of the lesion strictly adjacent to the diaphragm (Fig. 2) or intra-abdominal free surface as well as adjacent to vascular/biliary structures (safety margin) with post-RFA chemoembolization in order to obtain an effective and secure safety margin.

Finally, it is noteworthy that we were able to safely treat “complex patients” (2/10, 20%) with a high risk of bleeding complications by using our multimodal, single-step therapy without requiring blood transfusion or any other treatment. In fact, TACE performed after RFA could prevent eventual

del chemioterapico potrebbe essere aumentata dall'ipermia reattiva indotta dalla RFA, facilitando così la diffusione intratumorale del farmaco. Il razionale nell'eseguire la TACE dopo la RFA è basato sull'ipotesi che i farmaci usati durante la TACE potrebbero essere meno efficaci se esposti ad alte temperature [30].

Nel dettaglio, il nostro approccio ha permesso di ottenere un alto tasso di risposta locale completa in lesioni di grandi dimensioni (diametro medio della lesione target $4,1 \pm 0,5$ cm) con una necrosi completa o la persistenza di un residuo tumorale <30%, ottenuto nell'80% dei pazienti. Una malattia residua del 30–50% è stata ottenuta in due lesioni target di diametro superiore ai 5 cm. Inoltre, è stato anche possibile trattare lesioni di grandi dimensioni ipovascolari, non responsive alla sola TACE, grazie all'iperemia reattiva post-RFA (Fig. 1). Relativamente ai noduli associati, il nostro approccio ha permesso di trattare lesioni multiple in un'unica seduta, ottenendo una necrosi completa o un residuo tumorale <30% in 22/27 lesioni (81,5%).

Questi risultati sono molto interessanti se comparati anche con la percentuale di necrosi completa o di residuo tumorale inferiore al 30% ottenuta nel gruppo TACE di controllo (30% per le lesioni target e circa il 43% per i noduli associati). È noto che la sola TACE richiede la ripetizione del trattamento a intervalli regolari o al bisogno e le ripetute sedute di TACE potrebbero danneggiare gli epatociti sani e condizionare perciò il decorso clinico. Durante il follow-up, inoltre, la lesione residua può riacquisire la propria vascolarizzazione permettendo al tumore di continuare a crescere e influenzando, così, la risposta finale al trattamento.

Questi reperti sono stati supportati dalla drastica riduzione dei livelli dell' α -fetoproteina, che sono rientrati nella normalità o comunque ridotti in maniera significativa dopo il nostro trattamento. Peraltro, il nostro approccio ha permesso di espandere le indicazioni alla RFA anche ai casi precedentemente controindicati per difficoltà nell'esecuzione o per l'alto rischio insito nella procedura [17]. In dettaglio, è stato possibile trattare efficacemente con RFA anche lesioni complesse (4/10, 40%), ad esempio noduli epatici adiacenti al diaframma con un conseguente alto rischio di danno termico, oppure tumori localizzati a livello della superficie libera intra-addominale o prossimali alla regione portale epatica. Come dato di fatto, l'obiettivo di assicurare un margine di sicurezza dovrebbe contrastare l'alto rischio di danno all'arteria epatica o alla vena porta, che causerebbe un'eventuale area infartuale, oppure le complicanze associate al danno dei dotti biliari, quale un biloma o un ascesso. D'altro canto, un trattamento meno selettivo potrebbe portare a una recidiva locale. Partendo da queste considerazioni, abbiamo ottenuto un'area necrotica periferica o centrale con RFA, trattando con chemoembolizzazione post-RFA la parte della lesione strettamente adiacente al diaframma (Fig. 2) o alla superficie libera endo-addominale così come quelle adiacenti alle strutture vascolari/biliari, in modo da ottenere un valido margine di sicurezza.

Infine, è da sottolineare che è stato possibile trattare in maniera sicura anche “pazienti complessi” (2/10, 20%) con alto rischio di complicanze emorragiche, utilizzando il nostro trattamento multimodale in approccio single-step, senza

iatrogenic hepatic bleeding, with a consequent potential reduction of bleeding complications compared with RFA alone (Fig. 3).

The main limitation of our study was the small number of patients enrolled. Further investigations with larger patient populations are certainly warranted to confirm our findings. Further studies with long-term follow-up are also needed to determine the survival rate at 1, 3, and 5 years in these patients.

In conclusion, our pilot study demonstrated that in patients with multinodular, unilobar, unresectable HCC with at least one lesion >3 cm, BO-RFA plus TACE in the main lesion associated with TACE in the other lesions in a single-step approach seems to be a safe and feasible combined therapy for treating advanced HCC. This proof-of-concept study shows that our multimodal, single-step approach could represent a curative treatment for patients with advanced HCC previously suitable for a palliative approach only (TACE or sorafenib) and a possible effective down-staging procedure in patients initially not candidates to liver transplantation.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108
- Ikai I, Arii S, Okazaki M et al (2007) Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 37:676–691
- Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K et al (2006) Improved long-term survival after liver resection for hepatocellular carcinoma in the modern era: retrospective study from HCV-endemic areas. *World J Surg* 30:1567–1578
- Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD et al (2006) Long-term outcome of resection of large hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 93:600–606
- Taura K, Ikai I, Hatano E et al (2006) Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. *Ann Surg* 244:265–273
- Klintmalm GB (1998) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 228:479–490
- Roayaie S, Frischer JS, Emre SH et al (2002) Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 235:533–539
- Takayasu K, Arii S, Ikai I et al (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461–469
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362:1907–1917
- Livraghi T (2001) Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 13:167–176
- Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H (2003) Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 47:13–27
- Alsowmely AM, Hodgson HJ (2002) Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1–15
- Durand F, Belghiti J (2002) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 49:47–52
- Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J (2002) Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 235:466–486
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al (1999) Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210:655–661
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al (2005) Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer* 15:1201–1209
- Kudo M (2010) Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: update review in 2010. *Oncology* 78:113–124
- Llovet JM, Real MI, Montana X et al (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739
- Biolato M, Marrone G, Racco S et al (2010) Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 14:356–362

20. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390
21. Liao GS, Yu CY, Shih ML et al (2008) Radiofrequency ablation after transarterial embolization as therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *EJSO* 34:61–66
22. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H et al (2008) Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 247:260–266
23. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT et al (2008) Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:1669–1677
24. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A et al (2006) Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 16:661–669
25. Takaki H, Yamakado K, Uraki J et al (2009) Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol* 20:217–224
26. Bruix J, Sherman M (2005) Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236
27. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF et al (2009) Society of Interventional radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 20:377–390
28. Rossi S, Garbagnati F, Leoncini R et al (2000) Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 217:119–126
29. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H et al (2002) Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. *Cancer* 95:2353–2360
30. Ahrar K, Newmann RA, Pang J et al (2004) Dr. Gary J. Becker Young Investigator Award: Relative thermosensitivity of cytotoxic drugs used in transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 15:901–905