

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 356-371, 2004  
Edizioni Minerva Medica - Torino

## Trattamento del grande epatocarcinoma: tecniche a confronto e risultati a distanza

Francesco Saverio FERRARI - Andrea STELLA  
Daniele GAMBACORTA - Fabrizio MAGNOLFI  
Federica FANTOZZI - Paolo PASQUINUCCI  
Letizia CIVELI - Massimo PIERACCINI

**Scopo.** Confrontare i risultati a lungo termine della chemioembolizzazione arteriosa transcateretere (TACE), alcolizzazione percutanea con etanolo (PEI), ablazione termica con laser e terapia combinata nel trattamento del grande epatocarcinoma (HCC).

**Materiale e metodi.** Nel periodo compreso tra il 1995 e il 2003, sono stati inclusi in questo studio randomizzato 89 pazienti cirrotici (51 appartenenti alla classe Child-Pugh A, 38 alla Child-Pugh B) con almeno un nodulo di HCC  $\geq 40$  mm; 21 sono stati trattati con TACE, 20 con PEI, 29 con LTA e 19 con un trattamento combinato. Il numero totale dei noduli di HCC era di 92 con un diametro medio di 52,9 mm.

**Risultati.** Non si è verificata nessuna complicanza maggiore per tutte le procedure. All'esame TC si è osservata una necrosi completa nell'83% dei noduli trattati (76 su 92); inoltre, si è verificata ripresa di malattia in 18 (20,2%) pazienti (l'intervallo libero da malattia è risultato  $18,2 \pm 9,4$  mesi). I tassi cumulativi di sopravvivenza sono risultati pari al 69,6%, 25,1% e 9,8% a 12, 36 e 60 mesi rispettivamente. L'analisi univariata della sopravvivenza ha mostrato differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi Child-Pugh A vs B ( $p < 0,0001$ ) e fra pazienti con nodulo singolo vs multiplo ( $p = 0,0019$ ). I pazienti sottoposti a terapia combinata e a LTA hanno mostrato una sopravvivenza significativamente migliore rispetto a quelli trattati con TACE e PEI.

**Conclusioni.** LTA appare il trattamento più efficace per noduli di HCC  $< 50$  mm, viceversa, nei noduli più grandi di 50 mm, il trattamento combinato è la tecnica di scelta in ragione dell'alta percentuale di necrosi completa e dei più alti tassi di sopravvivenza.

PAROLE CHIAVE: Terapia di neoplasie epatiche - Liver, interventional procedures - Termoablazione Laser - Alcolizzazione percutanea di etanolo - Chemioembolizzazione transcateretere dell'arteria epatica.

## *Treatment of large hepatocellular carcinoma: comparison between techniques and long term results*

**Purpose.** The aim of this study was to compare results over time of Transcatheter Arterial Chemo Embolization (TACE), Percutaneous Ethanol Injection (PEI), Laser Thermal Ablation (LTA) and combined therapy of large Hepatocellular Carcinoma (HCC).

**Material and methods.** Between 1995 and 2003, 89 cirrhosis patients (51 Child-Pugh A, 38 Child-Pugh B) with at least one nodule of HCC  $\geq 40$  mm, were included in this randomized study; 21 were treated with TACE, 20 with PEI, 29 with LTA and 19 with combined therapy. The total number of HCC nodules was 92 with a mean diameter of 52.9 mm.

**Results.** No major complication occurred in all procedures. CT scan showed that complete necrosis was achieved in 83% of treated nodules (76 out of 92); as a whole, the disease relapsed in 18 (20.2%) patients (disease free interval being  $18.2 \pm 9.4$  months). The cumulative survival rates were 69.6%, 25.1% and 9.8% at 12, 36 and 60 months respectively. Univariate analysis of survival showed statistically significant differences in the comparison between Child-Pugh A group vs B ( $p < 0.0001$ ) and between single nodule vs multiple ( $p = 0.0019$ ). Patients subjected to combined therapy and LTA showed a statistically significant longer survival than those treated with TACE and PEI.

**Conclusion.** LTA proves to be the most effective treatment for HCC  $< 50$  mm, combined therapy is the best choice for nodules  $\geq 50$  mm since complete necrosis is achieved in almost all cases and better total survival in the treated patients.

KEY WORDS: Liver neoplasm, therapy - Liver, interventional procedures - Lasers, interstitial therapy - Percutaneous Ethanol Injection - Liver neoplasm, chemotherapeutic embolization.

## Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HepatoCellular Carcinoma, HCC) è una neoplasia la cui incidenza è in aumento in tutto il mondo: rappresenta più del 5% di tutti i tumori e la stima annuale dei nuovi casi supera i 500000 [1, 2]. L'incidenza aumenta notevolmente nei pazienti con cirrosi post-epatitica, in particolar modo in quelli con doppia infezione da epatite B (Hepatitis B virus, HBV) e C (Hepatitis C virus, HCV) [3].

Il paziente portatore di grosso epatocarcinoma (con noduli di dimensione  $\geq 40$  mm) pone una serie di problematiche differenti rispetto a quello con piccolo HCC: il trapianto ortotopico di fegato (Orthotopic Liver Transplantation, OLT) non è

## Introduction

*Hepatocellular carcinoma (HCC) shows an increasing incidence worldwide: it accounts for over 5% of all tumours and it is estimated that more than 500000 cases of HCC are diagnosed yearly [1,2].*

*Incidence considerably rises in patients with post-hepatitis B cirrhosis and especially in those with both hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections [3].*

*Patients with large HCC (nodules  $\geq 40$  mm) present different problems compared to patients with small HCC: Orthotopic Liver Transplantation (OLT) cannot be performed but in few selected subjects and the number of candidates*

Dipartimento di Scienze Ortopedico-Riabilitative, Radiologiche e Otorinolaringoiatriche DAI dell'immagine - Azienda Ospedaliera Senese - Policlinico Le Scotte - Siena - U.O. Gastroenterologia - Ospedale San Donato - Arezzo.

Pervenuto alla Redazione il 16.12.2003; revisionato il 6.2.2004; restituito corretto il 12.3.2004; accettato per la pubblicazione il 28.4.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. F. S. Ferrari - Dipartimento di Scienze Ortopedico-Riabilitative, Radiologiche e Otorinolaringoiatriche - Policlinico Le Scotte - 53100 Siena SI - Tel. +39-0577-585203/700 - Fax +39-0577-44496 - E-mail: ferrari@unisi.it

realizzabile se non in pochi pazienti selezionati; anche la percentuale dei pazienti trattabili con una exeresi chirurgica non eccessivamente demolitiva (segmentectomia) è piuttosto bassa [4-6]. Inoltre in questi pazienti il rischio di sviluppare nuove lesioni è superiore rispetto ai soggetti con piccolo HCC [7]; di conseguenza, la terapia del grosso epatocarcinoma implica il ricorso a metodiche poco invasive e ripetibili quali le intra-arteriose e percutanee. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento nell'utilizzo di queste metodiche mini-invasive soprattutto perché, rispetto alla resezione chirurgica, la mortalità perioperatoria è quasi nulla e il rischio di complicanze e di insufficienza epatica per asportazione eccessiva di tessuto non neoplastico è molto più basso [6, 8].

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare e confrontare i risultati a distanza della chemioembolizzazione arteriosa transcaterale (Transcatheter Arterial Chemo Embolization, TACE), della alcolizzazione percutanea con etanolo (Percutaneous Ethanol Injection, PEI), della termoablazione laser (Laser Thermal Ablation, LTA) e della terapia combinata nel trattamento del grosso epatocarcinoma.

## Materiale e metodi

Nel periodo compreso tra Novembre 1995 e Giugno 2003 abbiamo selezionato 89 pazienti (70 maschi e 19 femmine) cirrotici con almeno un nodulo di HCC di dimensioni  $\geq 40$  mm. Ottantasei pazienti presentavano un nodulo singolo e in 3 pazienti era presente un secondo nodulo di grosso HCC. Ventidue pazienti erano portatori anche di uno o più noduli di piccolo HCC che non abbiamo considerato nel calcolo della media dei noduli. In totale i 25 pazienti con più di un nodulo sono stati considerati nel gruppo di pazienti con tumore multicentrico e successivamente messi a confronto con il gruppo di 64 pazienti portatori di singolo HCC.

Cinquantuno soggetti presentavano una cirrosi di classe Child-Pugh A e i restanti 38 di classe Child-Pugh B. Il valore medio di alfa-fetoproteina (AFP) è risultato di 674,5  $\mu\text{g/L}$  (range 2,1-5100).

La cirrosi era HCV correlata in 39 pazienti, HBV correlata in 22, HBV + HCV in 9, di origine alcolica in 6 e di origine criptogenetica in 13 (tab. I).

Ventuno pazienti sono stati trattati con TACE, 20 con PEI, 29 con LTA e 19 sono stati trattati mediante una combinazione di TACE + PEI per un totale di 114 trattamenti (26 TACE, 32 PEI, 33 LTA e 23 combinato) (tab. II). I vari sottogruppi di trattamento risultavano omogenei sia per quanto riguarda le dimensioni del nodulo sia per quanto riguarda le condizioni clinico-laboratoristiche (livelli ematici di AFP, bilirubina, albumina, Performance Status). Il criterio di omogeneità è stato verificato confrontando la media globale dei valori (sia ematochimici che dimensionali dei noduli) con quelle dei vari sottogruppi considerando come cut-off un valore massimo di variabilità pari al 10%. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ai vari trattamenti in modo completamente "random".

Nello stesso periodo sono stati seguiti e studiati altri 13 pazienti, cirrotici e portatori di almeno un nodulo di HCC di diametro  $\geq 40$  mm, che, o per le scadenti condizioni generali, o per rifiuto al trattamento da parte del paziente stesso, non sono stati trattati (tab. I).

Lo studio pre-trattamento ha previsto la valutazione cli-

*to minimally invasive surgery (segmentectomy) is also fairly low [4, 5, 6]. Moreover, these patients are at higher risk of developing new lesions, than those with small HCC [7]; consequently treatment makes use of the least invasive and reproducible techniques such as intra-arterial and percutaneous methodologies.*

*In the last years an even more extensive application of these minimally invasive techniques has been observed, mainly due to a perioperative mortality rate close to 0 – if compared to surgical resection – along with a much lower risk of complications and liver insufficiency consequential to excessive neoplastic tissue removal [6, 8].*

*The aim of the present study was to analyse and compare results over time of Transcatheter Arterial Chemo Embolization (TACE), Percutaneous Ethanol Injection (PEI), Laser Thermal Ablation (LTA) and combined therapy in the treatment of large HCC.*

## Materials and methods

*Between November 1995 and June 2003, 89 cirrhotic patients were selected (70 males and 19 females) with at least 1 HCC nodule  $\geq 40$  mm. Eighty-six patients showed a single nodule and 3 patients showed another large HCC nodule. Twenty-two patients also had 1 or more small HCC nodules which were not included in our final reckoning of nodules. As a whole, 25 patients with more than one nodule were included in the patient group with multicentric tumour and subsequently compared with the group of patients with single HCC.*

*Fifty-one patients had a Child-Pugh A cirrhosis and the remaining 38 had a Child Pugh B cirrhosis. The mean alpha-fetoprotein (AFP) level was 674.5  $\mu\text{g/L}$  (range 2.1-5100).*

*Cirrhosis was HCV related in 39 patients, HBV related in 22, HBV+HCV related in 9, was alcoholic cirrhosis in 6 and had a cryptogenetic origin in 13 (tab. I).*

*Twenty-one patients were treated with TACE, 20 with PEI, 29 with LTA and 19 were treated with a combination of TACE+PEI, the total number of treatments being 114 (26 TACE, 32 PEI, 33 LTA and 23 combined therapies) (tab. II).*

*The various treatment subgroups were homogeneous with respect to both nodule size and clinical and laboratory findings (blood levels of AFP, bilirubin, albumin, and Performance Status). The homogeneity criterion was verified by comparing the global mean of values (both hematochemical parameters and dimensional parameters) with those of the treatment subgroups setting 10% maximum variability as cut-off value. All patients underwent treatments randomly.*

*In the same period other 13 patients were studied with cirrhosis and at least 1 HCC nodule ( $\geq 40$  mm diameter) who, owing to either their bad health status or refusal of treatment, were not treated (tab. I).*

*Pre-treatment evaluation included clinical and lab findings study of the disease, together with performance of ultrasonography and Computed Tomography (CT) scanning with contrast medium. The following blood tests were performed: fractionated and total bilirubin, Quick's time, albuminaemia, platelet count and complete blood count, ammoniaemia, AFP, ferritine and hepatic markers. Heart function and Performance Status were evaluated for each patient. Since January*

TABELLA I. — Caratteristiche dei pazienti.

	Pazienti trattati	Pazienti non trattati
N. dei pazienti	89	13
Età Media±DS Range	66,8±7,97 44-80	70,8±7,2 58-80
Sesso (M/F)	70/19	9/4
Origine della malattia (HCV/ HBV/ HBV+HCV/alcolica/criptogenetica)	39/22/9/6/13	7/4/2/0/0
Classe Child-Pugh A/B	51/38	5/8
N. totale delle lesioni ≥40 mm	92	13
Media a paziente	1,03	1
N. dei pazienti con 1/2 lesioni	86/3	1/0
Diametro delle lesioni Media±DS (mm) Range (mm)	52,86±20,35 40-150	49,07±16,55 40-101
Valore sierico di αFP Media±DS (µg/L) Range (µg/L)	674,5±1141,06 2,1-5100	76,54±23,39 12-189

TABLE I.—*Characteristics of patients.*

	Treated	Untreated
N. of patients	89	13
Age Mean±SD Range	66.8±7.97 44-80	70.8±7.2 58-80
Sex (M/F)	70/19	9/4
Cause of disease (HCV/ HBV/ HBV+HCV/alcoholic/cryptogenetic)	39/22/9/6/13	7/4/2/0/0
Child-Pugh A/B class	51/38	5/8
N. of lesions ≥40 mm	92	13
Mean per patient	1.03	1
N. of patients with 1/2 lesions	86/3	1/0
Diameter of lesions Mean±SD (mm) Range (mm)	52.86±20.35 40-150	49.07±16.55 40-101
αFP serum level Mean±SD (µg/L) Range (µg/L)	674.5±1141.06 2.1-5100	76.54±23.39 12-189

nica e laboratoristica della malattia e la valutazione strumentale tramite ecografia e Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc). Sono stati eseguiti i seguenti esami ematochimici: bilirubina totale e frazionata, tempo di Quick, albuminemia, emocromo con piastrine, ammoniemia, a-fetoproteina, ferritina e markers epatitici. Inoltre è stata effettuata la valutazione cardiologica e del Performance Status per ogni paziente. A partire dal gennaio 2000 l'indagine ecografica tradizionale (EUB 8000, Hitachi, Giappone; Technos, Esaote Biomedica, Genova, Italia) è stata integrata dall'impiego di mezzo di contrasto (SH U 508A, Levovist, Schering, Berlino, Germania). La Tomografia Computerizzata (Light Speed Plus CT, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) è stata eseguita con metodica trifasica [9]. In tutti i pazienti è stata eseguita inizialmente una scansione di base, successivamente, dopo somministrazione a bolo di 150 ml di mezzo di contrasto uroangiografico per endovena (Ultravist 370, Schering, Berlino, Germania) alla velocità di 5 ml/s, sono state effettuate tre scansioni a 25, 70 e 120 s.

Sono stati inclusi nel trattamento pazienti che presentavano uno o più noduli di HCC di diametro ≥ 40 mm appartenenti alle classi Child-Pugh A o B. Altri criteri di inclusione sono stati la presenza di buone condizioni fisiche (Performance Status di grado 0-2), la funzionalità cardiaca e polmonare di grado 0-2 (WHO) ed un'età >18 e ≤ 80 anni. Sono stati esclusi dal protocollo di studio tutti i pazienti che presentavano al momento della stadiazione l'invasione vascolare neoplastica (trombosi della vena porta, di una delle due branche portali principali o delle vene sovraepatiche), della via biliare principale o metastasi extraepatiche. Un altro criterio di esclusione è stata la presenza di cirrosi gravemente scompensata con encefalopatia, varici esofagee di grado elevato, ascite refrattaria (classe Child-Pugh C).

La TACE, eseguita mediante un angiografo digitale (UPI,

2000, ultrasonography (EUB 8000, Hitachi, Japan; Technos, Esaote Biomedica, Genoa, Italy) has been performed with contrast medium (SH U 508A, Levovist, Schering, Berlin, Germany). Triphasic Computed Tomography (Light Speed Plus CT, GE Medical Systems, Milwaukee USA) was also carried out [9]. All patients initially underwent a baseline scan; followed by 3 scans performed at 25, 70 and 120 sec. after intravenous administration of a 150 ml uroangiographic contrast medium bolus (Ultravist 370, Schering, Berlin, Germany) at a speed of 5ml/sec.

Patients were included in the treatment course if they showed 1 or more HCC nodules with a diameter ≥ 40 mm belonging to Child-Pugh A or B class. Other inclusion criteria were: good Performance Status (0-2 grade), grade 0-2 cardiac and pulmonary function (WHO), and age > 18 and ≥80 years. Patients were excluded from the protocol, who, when assessed for tumour staging - showed neoplastic vascular invasion (thrombosis of the portal vein, of one of the main portal branches or of superhepatic vessels), main biliary duct invasion or extra-hepatic metastases. A further exclusion criterion was presence of severe decompensated cirrhosis with encephalopathy, high grade oesophageal varices, refractory ascitis (Child-Pugh C class).

TACE by digital angiographer (UPI, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) followed diagnostic angiography for evaluation of lesion vascularization and presence of arteriovenous shunts and/or anatomical variants. In case of either chemoembolization of multiple diffuse nodules or severe cardiopathy, a selective TACE was carried out and a superselective TACE with epirubicine (Farmarubicina, Pharmacia Italia, Milan, Italy), the dose ranging between 50 and 90 mg, in association with 8 ml iodinated fluid (Lipiodol Ultra Fluid - LUF, Guebert, Aulnay-sous-Bois, France) on average; subsequently, embolization was performed with gela-

TABELLA II. — Caratteristiche dei pazienti e delle lesioni in base al tipo di trattamento eseguito.

	TACE	PEI	LTA	Combinato	Totale
N. dei pazienti	21	20	29	19	89
N. trattamenti	26	32	33	23	114
Media trattamenti per lesione	1,18	1,52	1,13	1,15	1,24
N. pazienti con 1/>1 trattamento	18/3	14/6	25/4	17/2	74/15
Classe Child-pugh A/B	10/11	8/12	17/12	16/3	51/38
N. delle lesioni	22	21	29	20	92
N. dei pazienti con 1/2 lesioni	20/1	19/1	29/0	18/1	86/3
Diametro delle lesioni (mm) Media±DS Range	55,45±25,90 40-150	52,14±19,26 40-125	50,55±16,07 40-115	54,15±16,07 40-118	52,86±20,35 40-150

TABLE II.—*Characteristics of patients and lesions in relation to treatment.*

	TACE	PEI	LTA	Combined Therapy	Total
N. of patients	21	20	29	19	89
N. of treatments	26	32	33	23	114
Mean of treatments per lesion	1,18	1,52	1,13	1,15	1,24
N. of patients with 1/>1 treatments	18/3	14/6	25/4	17/2	74/15
Child-pugh A/B class	10/11	8/12	17/12	16/3	51/38
N. of lesions	22	21	29	20	92
N. of patients with 1/2 lesions	20/1	19/1	29/0	18/1	86/3
Diameter of lesions (mm) Mean±SD Range	55.45±25.90 40-150	52.14±19.26 40-125	50.55±16.07 40-115	54.15±16.07 40-118	52.86±20.35 40-150

Philips Medical System, Eindhoven, Paesi Bassi), è stata preceduta da una angiografia diagnostica per valutare la vascolarizzazione della lesione e l'eventuale presenza di shunt arterovenosi e/o varianti anatomiche. Nel caso di chemioembolizzazione di noduli multipli diffusi o di cardiopatia grave, è stata effettuata una TACE selettiva e superselettiva con epirubicina (Farmarubicina, Pharmacia Italia, Milano, Italia) in dose variabile da 50 a 90 mg in associazione con olio iodato (Lipiodol Ultra Fluid - LUF, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) mediamente 8 ml; successivamente è stata eseguita la embolizzazione con particelle di schiuma di gelatina (Spongostan, Ferrosan, Denmark) in mezzo di contrasto radiologico (Ultravist, Schering, Berlino, Germania). A partire dal settembre 2001 è stata effettuata una TACE selettiva e superselettiva con cocktail antitumorale: Mitomicina (Mitomicyn-C - MMC, Kyowa Italiana Farmaceutici, Milano, Italia) 10 mg, doxorubicina (Adriblastina, Pharmacia Italia, Milano, Italia) 50 mg, Cisplatino (Platamine, Pharmacia & Upjohn S.P.A., Milano, Italia) 50 mg + LUF 8 ml e successiva embolizzazione con Spongostan frammentato o particelle di polivinil alcol (PVA).

Il trattamento con PEI è stato effettuato sotto guida eco-

*tine sponge particles (Spongostan, Ferrosan, Denmark) with radiologic contrast medium (Ultravist, Schering, Berlin, Germany). Since September 2001 a selective and superselective TACE has been performed with antitumoural mixture: 10 mg Mitomicyn (Mitomicyn C - MMC, Kyowa Italiana Farmaceutici, Milan, Italy), 50 mg doxorubicin (Adriblastine, Pharmacia Italia, Milan, Italy), 50 mg cisplatin (Platamine, Pharmacia & Upjohn SPA, Milan, Italy) + LUF 8 ml and following embolization with fragmented Spongostan or polyvinyl alcohol particles (PVA).*

*An ultrasonography-guided PEI was performed (Logiq 400 pro, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) by injection of a 8-40 ml sterile 95% ethanol solution in relation to nodule size, vascularization grade, alcohol distribution and patient's tolerability. A multisession technique was applied, including a PEI treatment course, 3 alcoholization sessions in 21 weeks. We considered a single session concluded when homogeneous hyperechogenicity was observed in the nodule, indicating complete perfusion of the lesion.*

*In LTA of large HCC nodules, a light source of neodymium yttrium-aluminum-garnet or Nd:YAG (DEKA-M.E.L.A.,*

TABELLA III. — Percentuale di necrosi completa in relazione al tipo di trattamento eseguito.

	Necrosi completa	
	N. noduli	%
TACE (N. noduli: 22)	18	82
PEI (N. 21)	15	71
LTA (N. 29)	25	86
Combinato (N. 20)	18	90
Totale (N. 92)	76	83

grafica (Logiq 400 pro, GE Medical Systems, Milwaukee, USA), iniettando una soluzione di 8-40 ml di etanolo sterile al 95 per cento, a seconda della grandezza del nodulo e del suo grado di vascolarizzazione, della distribuzione dell'alcool e della tollerabilità mostrata dal paziente. È stata impiegata la tecnica multisessione, considerando un ciclo di trattamento con PEI, 3 sedute di alcolizzazione nell'arco di 2 settimane circa. Abbiamo considerato conclusa la singola seduta nel momento in cui nel nodulo si è osservata un'omogenea iperrecogenicità, indice della completa perfusione della lesione.

Per la LTA dei noduli di grosso HCC è stata adoperata una sorgente di luce al neodimium yttrium-aluminium-garnet, o Nd:YAG (DEKA-M.E.L.A.; EL.EN, Firenze, Italia), con una lunghezza d'onda continua di 1,064  $\mu\text{m}$ . Sono state impiegate 4 fibre ottiche flessibili di quarzo di 300  $\mu\text{m}$ , a punta piatta, prive del rivestimento esterno nel tratto terminale. Il nodulo è stato suddiviso in più zone, nelle quali sono state posizionate, in tempi successivi, le 4 fibre, al fine di ottenere un volume di necrosi maggiore [10, 11]. Alla fine del trattamento di ogni singola zona, le fibre sono state retratte, con il laser acceso, in modo da indurre ipertermia durante il tragitto di ritorno dell'ago evitando un possibile seeding di cellule neoplastiche [12]. Secondo le recenti acquisizioni in letteratura abbiamo utilizzato 5 W per 6 minuti in modo da erogare 1800 joules per fibra e 7200 joules totali per zona di trattamento [13].

Per il trattamento combinato è stato seguito il seguente protocollo: una chemioembolizzazione seguita (dopo una/due settimane) da 4-5 sedute di alcolizzazione con una quantità di etanolo variabile in base alle dimensioni del nodulo, comunque con le stesse modalità già descritte per la PEI [14].

La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata ottenuta mediante ecografia e TC. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione ecografica del fegato (integrata dall'impiego di mezzo di contrasto a partire dal gennaio 2000) a distanza di 24-48 ore dalla conclusione del trattamento [15] ed entro 15 giorni ad una TC con metodica trifasica [16], ad eccezione dei pazienti trattati con TACE nei quali la valutazione della risposta terapeutica è stata effettuata 4 settimane dopo il trattamento. Sulla base dei reperti TC abbiamo considerato completa la necrosi indotta, quando in fase arteriosa precoce (25-30 secondi dopo iniezione del contrasto) non c'è stata evidenza di impregnazione di mdc nella sede del nodulo, o incompleta, se si è rilevata persistenza di aree di tessuto neoplastico apprezzabile con contrast enhancement all'interno o ai margini dell'area necrotica. Se la risposta al

TABLE III.—Rate of complete necrosis in relation to treatment method.

	Complexes necrosis	
	N. of nodules	%
TACE (N. of nodules: 22)	18	82
PEI (N. 21)	15	71
LTA (N. 29)	25	86
Combined Therapy (N. 20)	18	90
Total (N. 92)	76	83

*EL.EN, Florence, Italy) was used with a continuous wavelength of 1.064  $\mu\text{m}$ . Four flexible quartz optical fibers were used with flat tip and external coating in their terminal tract. The nodules were divided into several sections in which the 4 fibers were placed, one by one; the purpose was to obtain a larger necrosis volume [10, 11]. At the end of the treatment of every single section – the laser source still on – the fibers were removed so as to induce hyperthermia upon retracting the needle, thus avoiding possible seeding of neoplastic cells [12]. In accordance with recent indications in the literature, we used 5 W for 6 min so as to 1800 joules per fiber were delivered and 7200 joules as a whole for each treated area [13].*

*As to the combined therapy, the following protocol was applied: chemoembolization followed by (after 1-2 weeks) 4-5 alcoholization sessions with an amount of ethanol varying in relation to nodule dimensions; the same performance procedure was applied as in PEI [14].*

*Treatment efficacy was verified by ultrasonography and CT scan. All patients underwent liver ultrasonography (with contrast medium since January 2000) within 24-48 hours of treatment [15] and a triphasic CT scan within the first 15 days of treatment [16]. Only patients treated with TACE were evaluated for response to treatment after 4 weeks.*

*Based on CT findings, the induced necrosis was considered complete when in the early arterial phase (25-30 sec after cm injection) no impregnation of the nodule was observed, incomplete in the presence of neoplastic tissue areas detected by contrast enhancement inside or on the borders of the necrotic area. In case of incomplete response to treatment, further sessions were necessary with the same modalities of treatment for a complete necrosis to be achieved.*

*After completing treatment, patients were included in the follow-up protocol: in the first month (and subsequently every 3 months) dosage of alkaline phosphatase, bilirubin, transaminases, gamma glutamyl transpeptidase (gGT), carcinoembryonic antigen (CEA), albuminaemia, Quick's time and international normalized ratio (INR), complete blood count with platelet count and AFP, staging of liver function according to Child-Pugh classification and ultrasonography of liver and spleen with flowmetry evaluation of the portal flow. In the third month and later every 6 months a triphasic CT scan was performed for evaluation of size of necrosis areas or disease recurrence. Disease was considered relapsing in the presence of neoplastic tissue in the treated*

TABELLA IV. — Analisi univariata della sopravvivenza (Log-rank test) in relazione all'età dei pazienti, al sesso, alla classe Child-Pugh, al diametro massimo del tumore, alla presenza di uno o più noduli, all'effettuazione o meno di terapia ed al tipo di trattamento eseguito.

Variabile	Log-rank test	P value
Età ≤65 anni (n. pazienti=38) >65 anni (n. 51)	2,01	0,1558
Sesso M (n. 70) F (n. 19)	2,00	0,1572
Child-Pugh A (n. 51) B (n. 38)	24,91	0,0000
Diametro massimo <50 mm (n. 67) ≥50 mm (n. 22)	0,21	0,6481
Tumore Multicentrico (n. 25) Singolo (n. 64)	9,64	0,0019
Trattamento Non trattati (n. 13) Trattati (n. 89)	16,30	0,0001
Tipo trattamento LTA (n. 29) vs combinato (n. 19) LTA vs PEI (n. 20) LTA vs TACE (n. 21) Combinato vs PEI Combinato vs TACE PEI vs TACE	0,93 6,56 10,99 9,08 9,87 0,12	0,3346 0,0104 0,0009 0,0026 0,0017 0,7301
Tipo di trattamento (stratificato per Ø) Ø <50 mm (n. 39) LTA vs Comb. Ø ≥50 mm (n. 9) LTA vs Comb.	0,35 9,72	0,5517 0,0018

TABLE IV.—Univariate analysis of survival (Long-rank test) in relation to patients' age and sex, Child-pugh class, maximum diameter of the tumor, presence of single or multiple HCC, performance or absence of treatment and treatment method.

Variable	Log-rank test	P value
Age ≤65 y (n. of patients=38) >65 y (n. 51)	2.01	0.1558
Sex M (n. 70) F (n. 19)	2.00	0.1572
Child-Pugh A (n. 51) B (n. 38)	24.91	0.0000
Maximum diameter <50 mm (n. 67) ≥50 mm (n. 22)	0.21	0.6481
Tumor Multiple (n. 25) Single (n. 64)	9.64	0.0019
Treatment Untreated (n. 13) Treated (n. 89)	16.30	0.0001
Type of treatment LTA (n. 29) vs Combined Therapy (n. 19) LTA vs PEI (n. 20) LTA vs TACE (n. 21) Combined Therapy vs PEI Combined Therapy vs TACE PEI vs TACE	0.93 6.56 10.99 9.08 9.87 0.12	0.3346 0.0104 0.0009 0.0026 0.0017 0.7301
Type of treatment (stratified for Ø) Ø <50 mm (n. 39) LTA vs Combined T. Ø ≥50 mm (n. 9) LTA vs Combined T.	0.35 9.72	0.5517 0.0018

trattamento è risultata incompleta, sono state necessarie ulteriori sedute con le stesse modalità di trattamento al fine di ottenere una necrosi completa del nodulo.

Conclusa la fase di trattamento i pazienti sono stati inseriti nel protocollo di follow-up che prevedeva al primo mese e successivamente ogni 3 mesi il dosaggio di fosfatasi alcalina, bilirubina, transaminasi, gammaglutamil-transpeptidasi (gamma glutamyl Transpeptidase,  $\gamma$ GT), antigene carcinoembrionale (carcinoembryonic antigen, CEA), albuminemia, tempo di Quick ed international normalized ratio (INR), emocromo con piastrine e AFP; stadiazione della funzionalità epatica secondo Child-Pugh ed un'ecografia di fegato e milza con valutazione flussimetrica del circolo portale. Al terzo mese ed in seguito ogni 6 mesi una TC con metodica trifasica per valutare il volume delle aree di necrosi o dell'eventuale ripresa di malattia. È stata considerata ripresa di malattia sia la presenza di tessuto neoplastico nella sede del nodulo trattato, sia l'insorgenza di noduli in altri segmenti epatici. In questi casi, quando possibile per i criteri di inclusione, è stato effettuato un nuovo ciclo di terapia con lo stesso protocollo di trattamento.

I dati relativi ai parametri valutati nei pazienti ed i risultati del follow-up sono stati analizzati utilizzando il programma di statistica avanzata Epi Info 2000 1.1. Il test del  $\chi^2$  è sta-

nodule area, as well as in the presence of new nodules in different liver sections. In these cases, when possible according to the inclusion criteria, a new treatment course was undergone with the same treatment protocol.

Data relating to parameters evaluated and follow-up results were analysed by means of an advanced statistics software Epi Info 2000 1.1.  $\chi^2$  Test was used for comparison of proportions in different groups. Survival curves were obtained with the Kaplan-Meier method and differences among them were analysed with the Long-rank test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

In comparing the various methodologies, we considered number of treatment sessions, mean number per lesion, therapeutic efficacy (rate of complete necrosis after the first session), number and nature of complications and cumulative survival for each treatment (TACE, PEI, LTA and combined therapy).

## Results

Ninety-two large HCC nodules were treated as a whole, in the 89 patients who underwent a total number of 114 treatment sessions (mean of 1.24 per lesion with a range 1-7). Seventy-four patients (83%) required 1 single session where-

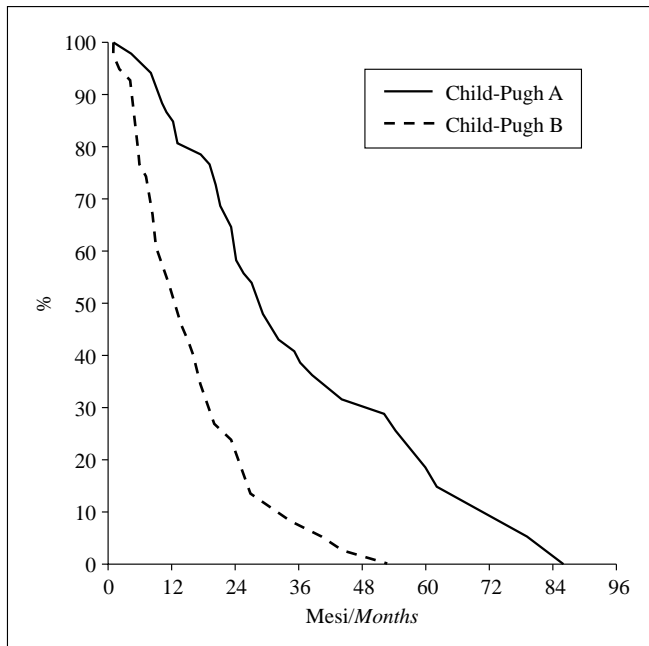


Fig. 1. — Curve di sopravvivenza cumulativa (Kaplan-Meier con interpolazione rettilinea) in relazione alla classe Child-Pugh A (N. 51) e B (N. 38);  $p < 0,0001$  (Log-rank test).

*Cumulative survival curves (Kaplan-Meier with rectilinear interpolation) in relation to Child-Pugh class A (no.=51) and B (no.=38);  $p < 0,0001$  (Log-rank test).*

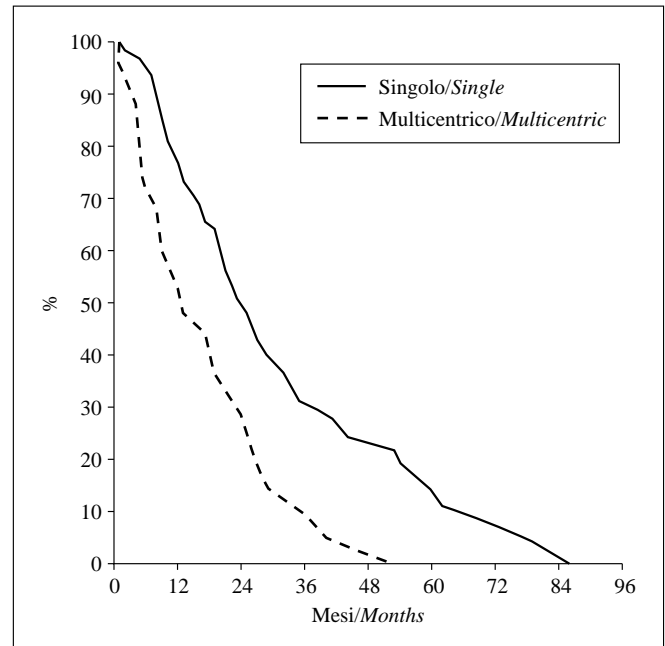


Fig. 2. — Curve di sopravvivenza cumulativa (Kaplan-Meier con Interpolazione rettilinea) in relazione alla multicentricità del tumore (multicentrico (N. 25; singolo N. 64);  $p = 0,0019$  (Log-rank test).

*Cumulative survival curves (Kaplan-Meier with rectilinear interpolation) in relation to number of nodules (multiple HCC:  $n^{\circ} = 25$ ; single HCC:  $n^{\circ} = 64$ );  $p = 0,0019$  (Log-rank test).*

to usato per la comparazione tra proporzioni in gruppi differenti. Le curve di sopravvivenza sono state ottenute mediante il metodo di Kaplan-Meier e le differenze tra di esse sono state analizzate attraverso il Log-rank test. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato significativo dal punto di vista statistico.

Nel confronto fra le varie metodiche abbiamo preso in considerazione il numero di sedute, la media per lesione, l'efficacia terapeutica (intesa come percentuale di necrosi completa ottenuta alla prima seduta), il numero e la natura di eventuali complicazioni e la sopravvivenza cumulativa per ogni trattamento (TACE, PEI, LTA e combinato).

## Risultati

Nel complesso i 92 noduli di grande HCC negli 89 pazienti sono stati sottoposti ad un totale di 114 sedute di trattamento (media di 1,24 per lesione con range 1-7). Settantaquattro pazienti (83%) hanno richiesto una singola seduta, mentre negli altri 15 (17%) è stato effettuato più di un trattamento (tab. II). La necrosi completa ottenuta alla prima seduta è stata raggiunta nell'83% dei noduli trattati (76 su 92) (tab. III), mentre nel restante 17% (16 noduli) al controllo TC è stata osservata un residuo neoplastico (necrosi incompleta).

In tutte le sedute di trattamento non si sono verificate complicanze maggiori né decessi ed è stato osservato solo un caso di colecistite. Non abbiamo riscontrato nessun caso di seeding cellulare nei pazienti trattati con tecniche percutanee (PEI o LTA). Durante il follow-up si è avuta ripresa di malattia in 18 pazienti (nel complesso 23 fra recidive nella sede del nodulo trattato e nuovi noduli neoplastici) di cui il 30% entro 12 mesi

as the other 15 (17%) received more than one treatment (tab. II). Complete necrosis in the first session was obtained in 83% of cases (76 out of 92) (tab. III), while in the remaining cases (16 nodules) the CT scan control detected a neoplastic residual tissue (incomplete necrosis).

No major complication nor deaths occurred during the treatment sessions, and only one case of cholecystitis was observed. No case of cell seeding was recorded in the patients treated with percutaneous techniques (PEI or LTA). During follow-up the disease relapsed in 18 patients (23 relapses including those in the treatment area and new nodules), 30% of them appeared within 12 months and 78% within 24 months.

The disease free interval was  $18.2 \pm 9.41$  months. These patients underwent a further treatment course; as a whole, 29 other treatment sessions were carried out (6 TACE, 8 PEI, 9 LTA and 6 combined treatments). During the weeks following treatment, serum levels of AFP returned to normal in all the patients in whom they had been high; in the cases of disease recurrence, a new increase of AFP was observed which setting an earlier performance of the CT included in the follow-up protocol.

In the treated patients (no.=89) cumulative survival rates calculated with Kaplan Meier method were 69.6% (Child-Pugh A: 84.3%, B: 50.0%), 25.1% (Child-Pugh A: 38.4%, B: 7.8%) and 9.8% (Child-Pugh A: 18.2%, B: 0%) at 12, 36 and 60 months respectively. Cumulative survival rates in untreated patients were 46.1% at 12 months and 0% at 36 and 60 months. The studied groups was also subdivided according to nodule dimensions (patients with nodule  $\geq 50$  mm and patients with nodule  $< 50$  mm) and according to multicentricity of

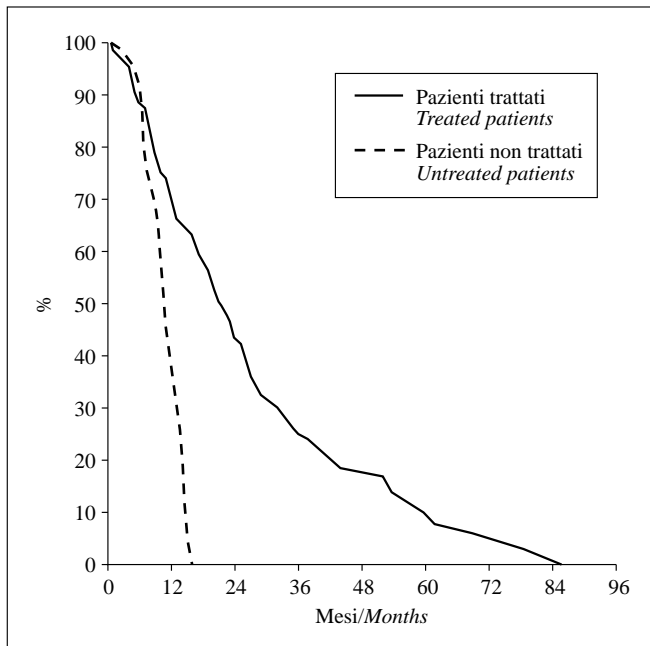


Fig. 3. — Curve di sopravvivenza cumulativa (Kaplan-Meier on interpolazione rettilinea) dei pazienti trattati (N. 89) e dei pazienti non trattati (N. 13);  $p=0,0001$  (Log-rank test).

Cumulative survival curves (Kaplan-Meier with rectilinear interpolation) in relation to treated ( $n^{\circ}=89$ ) and untreated ( $n^{\circ}=13$ ) patients  $p<0.0001$  (Log-rank test).

e il 78% entro 24 mesi. L'intervallo libero da malattia è risultato  $18,2 \pm 9,41$  mesi. Tali pazienti sono stati sottoposti ad un nuovo ciclo di terapia; nel complesso sono state effettuate ulteriori 29 sedute di trattamento (6 TACE, 8 PEI, 9 LTA e 6 combinato). Nel corso delle settimane successive alla fine del trattamento, i livelli sierici di AFP sono ritornati nella norma in tutti i pazienti nei quali erano risultati precedentemente elevati; nei casi di ripresa di malattia si è verificato un nuovo incremento dei valori di AFP e tale parametro ha anticipato l'esecuzione della TC prevista dal protocollo di follow-up.

Nei pazienti trattati ( $n^{\circ}=89$ ), i tassi cumulativi di sopravvivenza calcolati con il metodo di Kaplan Meier sono risultati del 69,6% (Child-Pugh A: 84,3%, B: 50,0%), del 25,1% (Child-Pugh A: 38,4%, B: 7,8%) e del 9,8% (Child-Pugh A: 18,2%, B: 0%) rispettivamente a 12, 36 e 60 mesi. Le percentuali di sopravvivenza cumulativa dei pazienti non trattati sono state del 46,1% a 12 mesi e dello 0% a 36 e 60 mesi. Abbiamo inoltre suddiviso il gruppo di studio in base alle dimensioni del nodulo (pazienti con nodulo  $\geq 50$  mm e pazienti con nodulo  $< 50$  mm) e in base alla multicentricità del tumore (pazienti con nodulo singolo e pazienti con più noduli). I tassi di sopravvivenza cumulativa dei pazienti con nodulo  $\geq 50$  mm sono risultati del 54,6%, 25,2% e 6,3%, mentre quelli dei pazienti con nodulo  $< 50$  mm sono stati del 74,6%, 25,0% e 12,2%, rispettivamente a 12, 36 e 60 mesi. Nei pazienti portatori di HCC singolo le percentuali di sopravvivenza sono state pari al 76,6%, 30,9% e 13,8%, mentre in quelli con HCC multiplo sono risultate del 52,0%, 9,3% e 0% a 12, 36 e 60 mesi. I risultati dell'analisi delle curve di sopravvivenza sono riportati in Tabella IV.

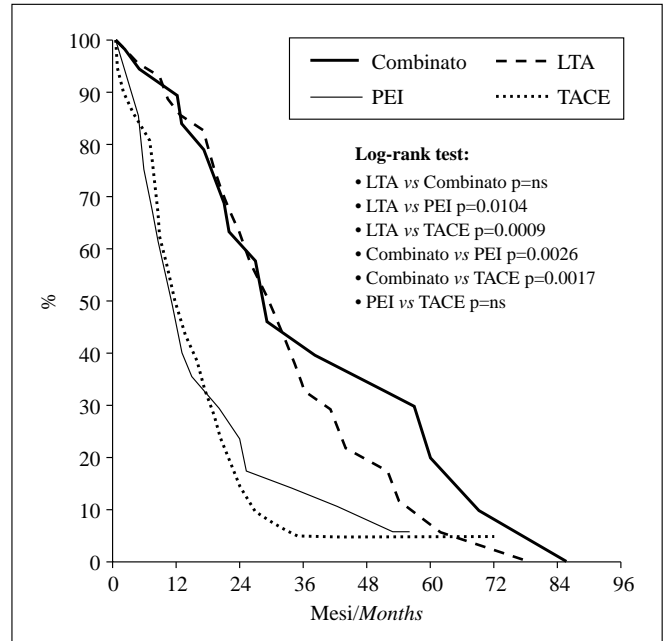


Fig. 4. — Curve di sopravvivenza cumulativa (Kaplan-Meier con interpolazione rettilinea) in relazione al tipo di trattamento eseguito (TACE N. 21, PEI N. 20, LTA N. 29, Combinato N. 19).

Cumulative survival curves (Kaplan-Meier with rectilinear interpolation) in relation to treatment method (TACE no. =21, PEI no. = 20, LTA no. =29, Combined therapy no. =19).

tumour (patients with single nodule and patients with several nodules). Cumulative survival rates of patients with nodule  $\geq 50$  mm were 54.6%, 25.2% and 6.3%, whereas those of patients with nodule  $< 50$  mm were 74.6%, 25.0% and 12.2%, at 12, 36 and 60 months respectively. In the patients with single HCC nodule survival rate were 76.6%, 30.9% and 13.8% and in the patients with multiple HCC nodules were 52.0%, 9.3% and 0% at 12, 36 and 60 months respectively. The results of survival curves analysis are reported in table IV.

In the univariate analysis of survival, statistically significant differences were observed in the comparison of Child-Pugh A vs B groups ( $p<0.0001$ ) (fig. 1) and between patients with single vs multiple HCC nodules ( $p=0.0019$ ) (fig. 2).

A statistically significant difference was observed between treated vs untreated patients ( $p=0.0001$ ) (fig. 3); this difference persisted even stratifying the various groups of treatment. Conversely, no statistically significant differences were observed in groups of patients aged  $\leq 65$  years vs  $> 65$  years, in males vs females and in the patient groups with nodule  $< 50$  mm maximum diameter vs  $\geq 50$  mm diameter (tab. IV). As regards the type of treatment, patients treated with LTA and combined therapy showed a significantly better survival than those treated with PEI and TACE (LTA vs PEI:  $p=0.01$ , LTA vs TACE:  $p=0.0009$ , Comb. Therapy vs PEI:  $p=0.002$ ; Comb. Therapy vs TACE  $p=0.001$ ) (tab. IV and fig. 4). Moreover a stratified analysis was performed of the nodules  $< 50$  mm and  $\geq 50$  mm in the comparison of patient groups treated with LTA vs combined therapy, observing a statistically significant difference between the 2 subgroups of treatment only relating to stratification of nodules  $\geq 50$  mm (fig. 5).

All'analisi univariata della sopravvivenza sono state osservate differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi Child-Pugh A vs B ( $p < 0,0001$ ) (fig. 1) e tra pazienti con HCC singolo vs multiplo ( $p = 0,0019$ ) (fig. 2). Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti trattati vs quello dei non trattati ( $p = 0,0001$ ) (fig. 3); tale differenza si è mantenuta anche stratificando ai vari sottogruppi di trattamento. Non abbiamo invece osservato differenze statisticamente significative nei gruppi di pazienti con età  $\leq 65$  aa vs  $> 65$  aa, nei M vs F e nei gruppi di pazienti con noduli di diametro massimo  $< 50$  mm vs  $\geq 50$  mm (tab. IV). Riguardo al tipo di trattamento, i pazienti sottoposti a LTA e a trattamento combinato hanno mostrato una sopravvivenza significativamente migliore rispetto a quelli trattati con PEI e TACE (LTA vs PEI:  $p = 0,01$ ; LTA vs TACE:  $p = 0,0009$ ; Comb vs PEI:  $p = 0,002$ ; Comb vs TACE:  $p = 0,001$ ) (tab. IV e fig. 4). Inoltre è stata condotta anche l'analisi stratificata ai noduli  $< 50$  mm e  $\geq 50$  mm nel confronto dei gruppi di pazienti trattati con LTA vs combinato, osservando una differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi di trattamento solo per la stratificazione ai noduli  $\geq 50$  mm (fig. 5).

#### Chemioembolizzazione transcaterismo dell'arteria epatica (TACE)

I 22 noduli dei 21 pazienti sottoposti a TACE sono stati trattati complessivamente in 26 sedute, con una media di 1,18 trattamenti per lesione. L'86% dei pazienti ( $n = 18$ ) ha richiesto una singola seduta di trattamento, mentre nel 14% ( $n = 3$ ) è stato effettuato più di un trattamento. La risposta completa è stata ottenuta alla prima seduta in 18 noduli (82%), mentre negli altri 4 (18%) non è stato raggiunto un volume di necrosi pari a quello della neoplasia iniziale. Non si è verificato nessun decesso e nessun caso di embolia polmonare oleosa, mentre un paziente ha presentato un episodio di colecistite alcuni giorni dopo la seduta. Le percentuali di sopravvivenza cumulativa sono state del 47,6%, 4,8% e 0% rispettivamente a 12, 36 e 60 mesi. Nei sottogruppi Child-Pugh A e B le percentuali sono state del 70,0% e del 27,3% a 12 mesi, del 10,0% e dello 0% a 36 mesi e dello 0% in entrambe a 60 mesi.

#### Alcolizzazione percutanea con etanolo

Venti pazienti con 21 noduli sono stati sottoposti complessivamente a 32 trattamenti con PEI (per un totale di 96 sedute di alcolizzazione), con una media di 1,52 trattamenti per lesione. Il 70% dei pazienti ( $n = 14$ ) ha richiesto un singolo ciclo di trattamento, mentre nel restante 30% ( $n = 6$ ) è stato effettuato più di un ciclo di trattamento. La necrosi completa è stata raggiunta al primo ciclo in 15 noduli (71%) mentre nei restanti 6 (29%) è risultata incompleta. Nei pazienti in cui la necrosi indotta è stata elevata, nelle successive 24-48 ore si è verificata una lieve iperpiressia. Nel corso delle sedute non si è verificato alcun decesso e nessuna complicanza maggiore o minore. Le percentuali di sopravvivenza cumulativa sono state del 50,0% (Child-Pugh A: 62,5%, B: 41,7%), 17,5% (Child-Pugh A: 16,7%, B: 16,7%) e 0% (Child-Pugh A e B: 0%) rispettivamente a 12, 36 e 60 mesi.

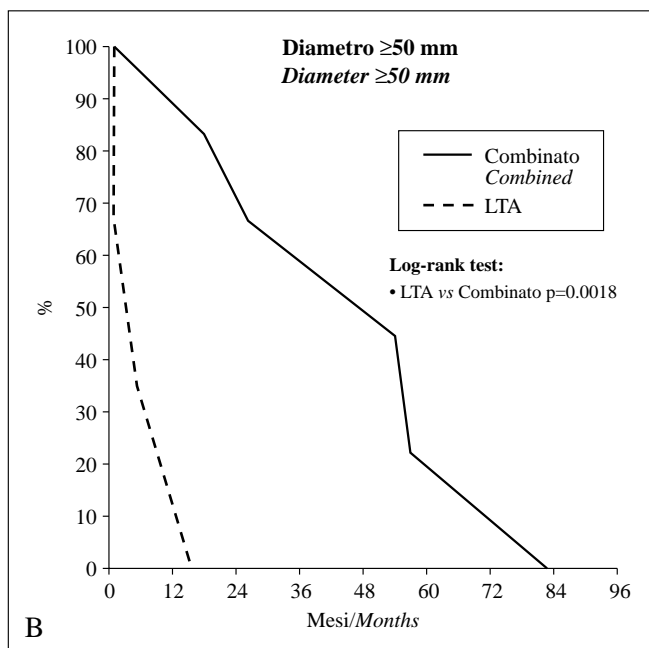
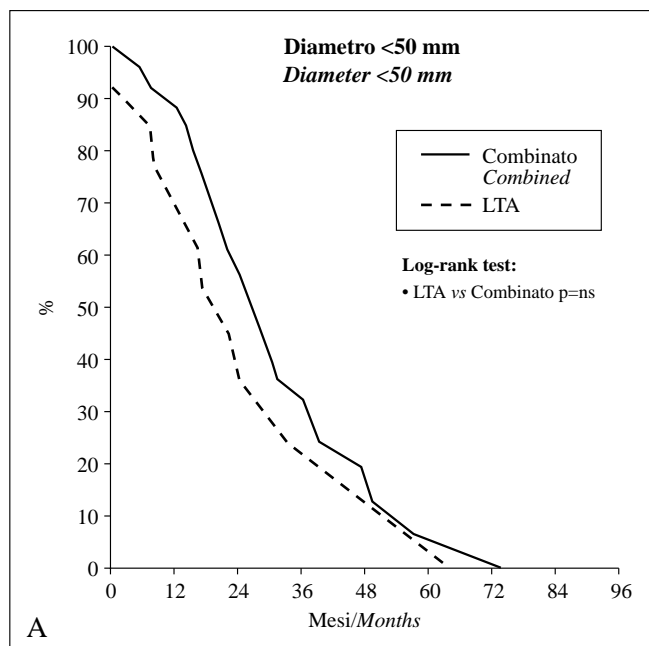


Fig. 5. — Analisi stratificata della sopravvivenza (Kaplan-Meier con interpolazione rettilinea) econdo le dimensioni del nodulo ( $< 50$  mm o  $\geq 50$  mm) in relazione al tipo di trattamento (LTA o trattamento combinato). Stratified analysis of survival (Kaplan-Meier method with rectilinear interpolation) according to maximum diameter of nodules ( $< 50$  mm or  $\geq 50$  mm) in relation to treatment method (LTA or Combined therapy).

#### Transcatheter Arterial Chemo Embolization

Twenty-two nodules of 21 patients who underwent TACE were treated in 26 sessions as a whole, with a mean of 1.18 treatment per lesion. Eighty-six per cent ( $n = 18$ ) of patients required a single treatment sessions, whereas 14% ( $n = 3$ ) underwent multiple treatment sessions. Complete response

### *Ablazione termica con laser*

I 29 noduli dei ventinove pazienti sottoposti a LTA sono stati trattati in 33 sedute, con una media di 1,13 trattamenti per lesione. L'86% dei pazienti (n. 25) ha richiesto una singola seduta di trattamento, mentre nel restante 14% (n. 4) è stato effettuato più di un trattamento. Abbiamo ottenuto una necrosi completa alla prima seduta in 25 noduli trattati (86%), mentre in 4 noduli (14%) la necrosi è risultata incompleta (fig. 3). Allo studio trifasico con TC spirale eseguito nei giorni successivi al trattamento, l'area di necrosi priva di contrast enhancement è apparsa circondata da un cerchio periferico con alta impregnazione di mdc, dovuto alla flogosi indotta dal laser durante il trattamento, che non era più visibile al successivo controllo. Nel corso delle sedute non si sono verificate complicanze maggiori. I tassi cumulativi di sopravvivenza sono risultati pari al 86,2% (Child-Pugh A: 94,1%, B: 75,0%), 32,5% (Child-Pugh A: 50,4%, B: 8,3%) e 11,6% (Child-Pugh A: 20,1%, B: 0%) a 12, 36 e 60 mesi.

### *Trattamento combinato*

Diciannove pazienti con 20 noduli sono stati sottoposti complessivamente a 23 trattamenti, con una media di 1,15 per lesione. Solo in due pazienti (10%) è stato effettuato più di un ciclo di trattamento. La necrosi completa è stata ottenuta alla prima seduta (intesa come una combinazione di trattamento) in 18 noduli trattati (90%); nei restanti 2 noduli (10%) la necrosi è risultata incompleta. Non sono state osservate complicanze. Le percentuali cumulative di sopravvivenza sono risultate pari al 89,5% (Child-Pugh A: 93,7%, B: 66,7%), 46,0% (Child-Pugh A: 55,0%, B: 0%) e 19,7% (Child-Pugh A: 23,6%, B: 0%) rispettivamente a 12, 36 e 60 mesi.

## Discussione

Il management del paziente con grande HCC è attualmente controverso [17]. La scelta terapeutica non è sempre facile e nella pratica clinica è opportuno considerare sia le caratteristiche della neoplasia (dimensione del tumore, numero dei noduli, multicentricità, differenziazione istologica, invasione vascolare, metastasi linfonodali o a distanza, alti valori di AFP, presenza di recettori per gli estrogeni), sia l'evoluzione della malattia cirrotica di base [18, 19, 20].

Il trapianto ortotopico di fegato è l'unico trattamento che consente di ripristinare la completa funzionalità epatica e nel contempo di rimuovere il tumore, in particolare se non resecabile, insieme ai noduli non ancora rilevabili all'imaging [21]. Attualmente i criteri di selezione per l'OLT sono: nodulo solitario  $\leq 50$  mm o 3 noduli di dimensione  $< 3$  mm; questi limiti sono stati proposti inizialmente da Bismuth *et al.* [22], rielaborati da Mazzaferro *et al.* [23] e recentemente confermati da Figueras *et al.* [24]. Il basso numero di donatori comporta un notevole incremento del tempo di attesa e di conseguenza permette alla neoplasia di crescere, portando così al "drop-out" dei pazienti che non rientrano più nei criteri di inclusione al trapianto. Llovet *et al.* hanno riportato che se il tempo di attesa supera i 6 mesi, più del 25% dei pazienti viene escluso dalla lista per il trapianto [25]. Le terapie percutanee e locoregionali dell'HCC nel paziente in attesa di trapianto, permettono di rallentare la progressione

after the first session was achieved in 18 nodules (82%) while in the other 4 (18%) a necrotic volume was not achieved as that of the original tumour. No death occurred and no case of pulmonary oil embolism was observed, whereas 1 patient showed an initial cholecystitis few days after treatment. Cumulative survival rates were 47.6%, 4.8% and 0% at 12, 36 and 60 months respectively. In the Child-Pugh A and B groups, rates were 70.0%, and 27.3% at 12 months, 10.0% and 0% at 36 months and 0% in both at 60 months.

### *Percutaneous Ethanol Injection*

Twenty patients with 21 nodules underwent 32 treatment of PEI as a whole (for a total number of 96 PEI-sessions) with a mean of 1.52 treatment per lesion. Seventy per cent of patients (no.=14) required a single treatment, whereas the other 30% (no.=6) underwent multiple treatment. Complete necrosis after the first course treatment was achieved in 15 nodules (71%) whereas in the remaining 6 (29%) it was incomplete. In the patients with a high rate of induced necrosis, in the 24-48 hours following treatment a slight hyperpyrexia was observed. During the treatment sessions no death occurred nor major or minor complication. Cumulative survival rates were 50.0% (Child-Pugh A: 62.5%, B: 41.7%), 17.5% (Child-Pugh A: 16.7%, B: 16.7%) and 0% (Child-Pugh A and B: 0%) at 12, 36 and 60 months respectively.

### *Laser Thermal Ablation*

Twenty-nine nodules of 29 patients received LTA in 33 treatment sessions with a mean of 1.13 treatments per lesion. Eighty-six per cent of patients (no.=25) required a single treatment session, whereas the remaining 14% (no.=4) underwent multiple treatment sessions. Complete necrosis in the first session was achieved in 25 treated nodules (86%) whereas in 4 nodules (14%) necrosis was incomplete (fig. 3). In the days following treatment, triphasic spiral CT scan showed the necrotic area devoid of contrast enhancement and surrounded by a peripheral ring of contrast medium impregnation due to the induced inflammation by the laser during treatment, which was no longer visible at the following control. During the treatment sessions no major complication occurred. Cumulative survival rates were 86.2% (Child-Pugh A: 94.1%, B: 75.0%), 32.5% (Child-Pugh A: 50.4%, B: 8.3%) and 11.6% (Child-Pugh A: 20.1%, B: 0%) at 12, 36 and 60 months.

### *Combined Therapy*

Nineteen patients with 20 nodules underwent a total of 23 treatments with a mean of 1.15 treatment per lesion. Only 2 patients (10%) underwent multiple treatment sessions. Complete necrosis in the first session (meaning one combination of therapy) of 18 treated nodules (90%) was achieved; in the other 2 nodules (10%) necrosis was incomplete. No complication was recorded. Cumulative survival rates were 89.5% (Child-Pugh A: 93.7%, Child Pugh B: 66.7%) 46.0% (Child-Pugh A: 55.0%, B: 0%) and 19.7% (Child-Pugh A: 23.6%, B: 0%) at 12, 36 and 60 months respectively.

della malattia e quindi di mantenere il paziente entro i criteri di inclusione al trapianto [2, 26, 27]. Nella nostra casistica il 52,81% (47 su 89) dei pazienti con un solo nodulo  $\leq 50$  mm può essere considerato candidato al trapianto secondo i criteri sopra citati. Purtroppo dato che la domanda supera enormemente l'offerta (in Italia ad esempio solo il numero dei nuovi casi di HCC è stimato intorno ai 10000 all'anno mentre il numero dei trapianti eseguiti è inferiore a 100) il trapianto resta un'opzione non attuabile per la maggior parte dei pazienti. Da non dimenticare che il rischio di reinfezione da HBV e/o HCV nei pazienti trapiantati è ancora un importante ed irrisolto problema [2, 28].

La resezione chirurgica della neoplasia, visto che spesso viene eseguita in fegati cirrotici, pone una serie di problemi rispetto alle resezioni effettuate su parenchima sano ed è accettabile a condizione di effettuare una corretta valutazione della riserva funzionale epatica e di evitare estese decurtazioni parenchimali, limitando il suo impiego ai casi dove è possibile una resezione segmentaria o subsegmentaria. Va inoltre sottolineato che l'exeresi chirurgica è proponibile per forme unifocali di HCC e in assenza di diffusione extraepatica della malattia. Di conseguenza, la percentuale di pazienti con HCC in cui è possibile una resezione epatica non è elevata e varia dal 9 al 27% [29]. Nella nostra casistica solo nel 15% dei pazienti era possibile effettuare una resezione chirurgica secondo i criteri di operabilità suddetti. In uno studio multicentrico di Ryu *et al.* su un totale di 3225 pazienti portatori di HCC di qualsiasi dimensione, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni dopo resezione chirurgica è risultata del 41,3%; mentre la percentuale di sopravvivenza dei pazienti trattati con PEI è risultata del 46,1% con una differenza statisticamente non significativa [4]. Risultati migliori sono stati ottenuti in studi in cui la selezione dei candidati è stata più accurata: Lau *et al.* hanno osservato una sopravvivenza a 5 anni del 72% e del 55%, rispettivamente in pazienti con tumori di stadio I e II in base alla classificazione TNM della UICC [30]. In definitiva, la resezione chirurgica conduce quasi sempre alla completa asportazione della neoplasia anche se di grandi dimensioni, ma una serie di fattori (multicentricità del tumore, cirrosi, rischio perioperatorio, complicanze postoperatorie, eccessiva perdita di tessuto non neoplastico con conseguente insufficienza epatica, scarsa ripetibilità, costo maggiore) fanno sì che in molti casi sia preferibile adottare una terapia alternativa, parimenti efficace, ma meno invasiva.

In base a quanto riportato finora, dato che l'OLT è riservato ai tumori di più piccole dimensioni e la chirurgia dà migliori risultati nelle forme unifocali di HCC, il range dei pazienti portatori di grande HCC che possono essere sottoposti a queste due alternative, è ridotto. Di conseguenza, in questi pazienti, ancora di più rispetto a quelli con piccolo HCC, le terapie mini-invasive rimangono nella maggior parte dei casi l'unica alternativa possibile.

La TACE è una metodica utilizzata da molti anni nel trattamento dell'epatocarcinoma e fonda il suo razionale sul fatto che il carcinoma epatocellulare riceve, a differenza del restante tessuto epatico, la quasi totalità del proprio apporto sanguigno dall'arteria epatica. Una recente review di Poon ha mostrato che la sopravvivenza a 1 anno di pazienti trattati con TACE di più casistiche varia dal 24 e il 73% [6]. Con un'attenta selezione dei pazienti, allo scopo di ridurre

## Discussion

*The management of patients with large HCC is currently controversial [17]. Therapeutic options are not easily selected and in the clinical practice consideration must be duly given to both tumour features (size and number of nodules, multicentricity, histologic differentiation, vascular invasion, lymph-node or distant metastases, high AFP levels, presence of oestrogen receptors) and evolution of the chronic underlying cirrhosis. [18, 19, 20].*

*Orthotopic liver transplantation is the only treatment allowing restoration of complete liver function and contemporary removal of the tumour – especially when this is unresectable – together with undetectable nodules by imaging techniques [21]. Currently, selection criteria for OLT are: solitary nodule  $\leq 50$  mm or 3 nodules  $< 3$  mm; these limits were originally set by Bismuth *et al.* [22] later reviewed by Mazzaferro *et al.* [23] and recently confirmed by Figueras *et al.* [24]. The low number of liver donors implies a considerable increase of the waiting time and so that patients must be dropped out who no longer meet the inclusion criteria for transplantation. Llovet *et al.* reported that if the waiting time does not exceed 6 months, over 25% of patients will be included in the waiting list for transplantation [25]. Percutaneous techniques and locoregional techniques for the treatment of HCC in candidates to OLT allow to delay disease progression and therefore maintain patients eligibility according to the inclusion criteria [2, 26, 27]. In our case series 52.81% (47 out of 89) patients with 1 single nodule  $\leq 50$  mm could be considered candidate to liver transplantation according to the above mentioned criteria. Unfortunately, since demands far exceed availability of organs (in Italy for example, new HCC cases are estimated to be approximately 10000/year with only 100 performed transplants) transplantation remains a non applicable option for the majority of patients. The risk of a HBV and/or HCV infection must also be mentioned in transplanted patients and it is still a major unresolved issue [2, 28].*

*Surgical resection of the tumour as it is frequently carried out in cirrhotic livers, poses a series of problems as opposed to resections in a healthy parenchyma and is acceptable provided a correct assessment of the residual liver function is performed and extensive removal of parenchyma is avoided, limiting resection to cases where segmentary or subsegmentary resection is possible. It is also to be underlined that surgical resection can be applicable in unifocal HCC or in the absence of extra-hepatic diffusion of the disease. As a consequence, the rate of patients with HCC who may candidate to liver resection is not high and ranges between 9 to 27% [29].*

*In our case series, only 15% of patients were suitable candidates for surgical resection according to the already established criteria. In a previous multicentric study by Ryu *et al.* on a total of 3225 patients with HCC of any dimension, survival rates at 5 years was 41.3%; survival rate of patients treated with PEI was 46.1% with a non significant statistical difference [4]. Better results were obtained with more carefully selected patient series: Lau *et al.* reported a survival rate at 5 years of 72% and 55% respectively, in patients with stage I and II tumours according to the TNM classification by the UICC [30]. As a matter of fact, surgical resec-*

il rischio di insufficienza epatica, la TACE è attualmente considerata una importante terapia nei pazienti con HCC non resecabile e non trapiantabile, specialmente nei tumori più grandi di 50 mm o multifocali che sono più difficilmente trattabili con le terapie percutanee [31, 32]. Nella nostra esperienza il trattamento con TACE ha mostrato dati sulla sopravvivenza in linea con quelli della letteratura e si è osservata una differenza statisticamente significativa dei pazienti trattati con TACE vs il gruppo dei pazienti non trattati, anche se nel complesso la sopravvivenza è apparsa statisticamente inferiore rispetto a quella ottenuta con LTA e trattamento combinato. Questi dati indicano che, in particolare modo nel trattamento del grande epatocarcinoma, la TACE risulta più efficace se combinata ad un'altra tecnica come la PEI [14, 33], la LTA [13] o un'altra metodica [6, 34].

Tra le tecniche percutanee, la PEI è la metodica in cui è stata maturata la maggiore esperienza, sia nella variante multisessione che nel più recente trattamento in un'unica sessione ("one-shot"). Il trattamento di noduli di HCC > 5 cm con PEI è possibile in singola sessione iniettando una maggiore quantità di etanolo e vari autori hanno ottenuto buoni risultati di sopravvivenza, sebbene con un rischio maggiore di complicanze [35, 36]. Livraghi *et al.* hanno evidenziato in uno studio multicentrico di 746 pazienti trattati con PEI multisessione che nei gruppi con nodulo di HCC tra 30 e 50 mm il tasso di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni è risultato pari al 94%, 57% e 37%, nei pazienti con nodulo > 50 mm al 85%, 53% e 30% e nei pazienti con HCC in stadio avanzato al 90%, 16% e 0% [37]. Nella nostra casistica la PEI ha ottenuto risultati di sopravvivenza statisticamente inferiori a quelli ottenuti nei gruppi trattati con LTA o terapia combinata e mediamente si è ottenuta la percentuale di necrosi completa più bassa. In realtà considerando solamente i noduli fino a 50 mm in cui è stato possibile ottenere una risposta completa in un ciclo di trattamento, la sopravvivenza è risultata in linea con i dati della letteratura. Viceversa, nei noduli più grandi nei quali sono state necessarie mediamente 9 sedute di alcolizzazione (3 pacchetti di trattamento) la sopravvivenza è apparsa più bassa. La PEI, nonostante i suoi noti vantaggi (ripetibilità, facilità di esecuzione, scarsa frequenza di complicanze), dovrebbe quindi essere associata ad un'altra tecnica, in particolare nei noduli più grandi.

L'ablazione termica laser è una recente metodica che si è dimostrata efficace nel trattamento del carcinoma epatocellulare; il laser, mediante trasformazione dell'energia luminosa in calore, induce una rapida necrosi cellulare di tipo coagulativo che è il risultato della inattivazione degli enzimi mitocondriali e della denaturazione delle proteine citoplasmatiche. Usando una singola fibra convenzionale di Nd:YAG laser, il massimo diametro di ablazione è di 2 cm circa; impiegando fibre di nuova concezione e/o più fibre contemporaneamente è possibile raggiungere un diametro di necrosi indotta anche superiore a 5 cm [38]. A confronto con la PEI, la LTA presenta un rischio di seeding cellulare di gran lunga inferiore e riesce ad indurre una necrosi completa del nodulo di HCC in un'alta percentuale di casi [11, 39, 40]. In letteratura non esistono lavori controllati e randomizzati con dati sulla sopravvivenza di pazienti portatori di grande HCC trattati mediante LTA. Pacella *et al.* hanno recentemente pubblicato uno studio prospettico di 74 pazienti con HCC singolo di diametro ≤ 40 mm o con non più di 3 noduli di diametro ≤ 30 mm sottoposti a

*tion almost always leads to complete removal of the tumour even of great dimensions, though factors such as tumour multicentricity, cirrhosis, perioperative risk, postoperative complications, remarkable loss of non neoplastic tissue with subsequent liver insufficiency, poor reproducibility and higher costs, make a less invasive technique preferable.*

*As OLT is chiefly applied in smaller tumours and surgery proves best effective in unifocal HCC, the range of patients with HCC who may undergo these two treatments is small. As a consequence, for these patients, even more than those with small HCC, minimally invasive techniques are the only option in the majority of cases.*

*TACE has been used for several years in the treatment of HCC owing to the fact that the fact that liver carcinoma – as opposed to the surrounding liver tissue – is mainly supplied blood by the hepatic artery. A recent review by Poon proved that survival at 1 year of patients treated with TACE from different case series ranges between 24 and 73% [6]. With a careful selection of patients to the purpose of ruling out liver insufficiency, TACE is presently considered an important therapeutic option in patients with unresectable HCC unsuitable for transplantation; this especially happens in tumours bigger than 50 mm or multifocal tumours which are difficult to treat with percutaneous therapies [31, 32]. In our experience, the treatment with TACE has showed data of survival in accordance with those from the literature and a statistically significant difference was observed in patients treated with TACE vs a group of untreated patients, though the overall survival rate appeared statistically less if compared to that of LTA and combined therapy. These data indicate that, especially in the treatment of large liver carcinoma, TACE proves to be more effective if combined with another technique such as PEI [14, 33], LTA [13], or other methodology [6, 34].*

*Among the percutaneous techniques, PEI is the most extensively used, both in its multisession and in its monosession application ("one-shot"). The treatment of HCC nodules > 5 cm with single session PEI is possible by injecting a bigger amount of ethanol and several authors obtained good results of survival, although a higher complication risk [35, 36]. In multicentric study on 746 patients treated with multisession PEI Livraghi *et al.* showed that in the groups with HCC nodule of 30 to 50 mm survival rate at 1, 3, 5 years was 94%, 57% and 37%, in the patients with a nodule > 50 mm it was 85% 53 and 30% and in the patients with advanced stage HCC it was 90%, 16% and 0% [37]. In our case series PEI achieved results of survival statistically inferior than those obtained with LTA or combined therapy groups, with a lower average rate of complete necrosis. In fact, by only considering nodules up to 50 mm in which a complete response was achieved in one treatment course, survival data proved to match those in the literature. On the contrary, in larger nodules necessarily requiring an average 9 PEI sessions (3 treatment courses), the survival rate was lower. PEI, notwithstanding its renowned vantage points, (reproducibility, performance ease, low complication rate) should be associated with another technique, especially in treating larger nodules.*

*LTA is a recent methodology which proved effective in the treatment of hepatocellular carcinoma; the laser, by transforming light energy into heat, rapidly induces cellular coag-*

LTA con buoni risultati di sopravvivenza e necrosi completa [41]. Il gruppo di Giorgio *et al* [10] ha ottenuto in uno studio su 85 pazienti portatori di grande HCC una necrosi completa in 70 pazienti (82%), trattando i noduli più grandi con 4 fibre e due sessioni. In tale studio non vi sono però dati a lungo termine sulla sopravvivenza e sulle recidive, che, secondo le conclusioni del Barcellona-2000 EASL conference, sono i principali "end-point" di uno studio clinico controllato [2]. Nella nostra casistica abbiamo sempre cercato di ottenere una necrosi completa alla prima sessione, utilizzando sempre quattro fibre e suddividendo il nodulo in più zone. Nel complesso è stata raggiunta la necrosi completa nell'86% dei casi, di poco inferiore rispetto a quello del trattamento combinato. In termini di sopravvivenza, la LTA si è mostrata una tecnica significativamente migliore rispetto alla PEI e alla TACE, con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con il trattamento combinato. Non dobbiamo poi trascurare nell'approccio terapeutico con LTA l'importanza del diametro delle lesioni. In una piccola serie di pazienti con HCC trattati con LTA, il follow-up con TC ha mostrato necrosi completa in tutte le lesioni < 40 mm ma non in quelle > 50 mm [38]; anche nella nostra esperienza si sono osservate differenze significative sia di sopravvivenza che di necrosi completa a favore dei pazienti portatori di HCC < 50 mm rispetto a quelli  $\geq$  50 mm.

La terapia con radiofrequenza (RF) è una tecnica di ablazione termica che induce necrosi coagulativa con effetti simili a quelli ottenuti con la LTA. Vari gruppi di studio avvalorano l'importanza della terapia con RF nel trattamento del grande HCC: alcuni autori hanno riportato una necrosi completa nell'80%-90% in noduli di HCC tra 3 e 5 cm [42, 43]. Il tasso di ablazione completa nei tumori più grandi è risultato meno favorevole come è descritto nello studio sulla RF di Livraghi per 126 noduli di HCC tra 3,1 e 9,5 cm (media 5,4 cm) dove il tasso di necrosi completa è stato solo del 48% [17]. Va comunque sottolineato che rispetto alla PEI il numero e la gravità delle complicanze legate a questa procedura sembrano essere maggiori [37, 43]. Inoltre in studi sulla RF sono in genere esclusi quei pazienti con lesioni adiacenti all'ilo epatico o vicino alla colecisti, mentre secondo il gruppo di Pacella in questi casi sarebbe possibile la termoablazione mediante LTA con fibre sottili [41]. A questo si aggiunge che i risultati a lungo termine sulla sopravvivenza ottenuti con la RF sono sostanzialmente sovrapponibili quelli della LTA [6, 41, 43]. Nel nostro Dipartimento è stata solo recentemente introdotta la RF nel trattamento dell'HCC; riteniamo che, a seconda della disponibilità e dell'esperienza del singolo operatore, possa essere utilizzata in alternativa alla LTA, ottenendo risultati pressoché sovrapponibili.

In seguito allo sviluppo tecnologico indirizzato all'incremento dell'efficacia terapeutica nel trattamento del grande HCC, l'interesse delle ricerche più recenti si è diretto sullo studio della combinazione di terapie trans-arteriose e ablative locali. La combinazione di TACE e PEI è stata proposta per superare i limiti di ciascuno dei trattamenti del grande HCC. L'utilizzo combinato delle due metodiche è stato validato dalla dimostrazione istopatologica che la TACE provoca la distruzione dei setti intra-tumorali e riduce marcatamente le dimensioni e la consistenza della neoplasia, facilitando così la diffusione dell'etanolo nel successivo trattamento con la PEI [14, 33]. Il "washout" dell'etanolo è ritardato dopo la

*ablation necrosis which results from inactivation of mitochondrial enzymes and denaturation of cytoplasmic proteins. By using a conventional single fiber of Nd:YAG laser, the maximum ablation diameter is approximately 2 cm; by using newly devised fibers and/or more fibers contemporarily, an induced necrosis can be obtained of over 5 cm [38]. In the comparison with PEI, LTA shows a far lower risk of cellular seeding and succeeds in achieving a complete necrosis of the HCC nodule in a high percentage of cases [11, 39, 40]. No controlled and randomized studies have been published in the literature with data on survival of patients with large HCC treated with LTA. Pacella et al. recently published a prospective study on 74 patients with single HCC with diameter  $\leq$  40 mm or showing more than 3 nodules with a diameter  $\leq$  30 mm, who underwent LTA, achieving good results and complete necrosis [4]. Giorgio et al. [10] in a study on 85 patients with large HCC obtained a complete necrosis in 70 patients (82%) treating the largest nodules with the aid of 4 optical fibers and in 2 treatment sessions. However, in this study no data are available on long term survival and on recurrences which, according to the proceedings of Barcelona 2000 EASL conference, are the primary end-points of a controlled clinical study [2]. In our case series, complete necrosis was always our primary goal, with the use of 4 fibers and subdividing the nodules into more sections. As a whole, complete necrosis was achieved in 86% of cases, a slightly lower rate than that of the combined treatment. In terms of survival, LTA had a better performance if compared to PEI and TACE with results which overlapping with those obtained with the combined therapy. In the therapeutic approach with LTA, the lesion diameter must not be neglected. In a small case series of HCC patients treated with LTA, CT scan follow-up showed a complete necrosis in all the lesions < 40 mm though not in those > 50 mm [38]; in our experience as well, evident better results have been observed both in survival and complete necrosis achievement in patients with a nodule diameter < 50 mm than in those with a nodule diameter  $\geq$  50 mm.*

*Radiofrequency (RF) therapy is a technique applying thermal ablation by inducing coagulation necrosis and producing effects similar to those of LTA. Several study groups support the importance of RF therapy in the treatment of the large HCC: some authors report complete necrosis in 80-90% of cases in HCC nodules between 3 and 5 cm [42, 53]. The complete ablation rate of the largest tumours is lower as described in the study on RF by Livraghi et al. on 126 HCC nodules between 3.1 and 9.5 cm (mean 5.4 cm): in this study complete necrosis rate was only 48% [17]. Although, it is to be underlined that if compared to PEI, the number and severity of complications due to this procedure appear to be more relevant [37, 43]. Furthermore, patients are in general excluded from RF studies who show lesions adjacent to the hepatic hilum or cholecystis, while according to Pacella et al. in these cases thermoablation by LTA with thin fibers may be applicable [41]. Also, long term results on survival obtained with RF therapy basically overlap those of LTA [6, 41, 43]. In our Department RF therapy is not used in the treatment of HCC; in our opinion, according to availability and experience of the operator, it may be applied as alternative to LTA with basically overlapping results.*

*Following the technological progress aiming at improv-*

embolizzazione arteriosa poiché la TACE forma un muro fibroso attorno alla massa determinando una più lunga ritenzione e quindi un più potente effetto tumoricida [6, 33]. La PEI dopo una singola TACE permette di superare molti dei problemi che si possono verificare in seguito a TACE ripetute, come lo sviluppo dei circoli collaterali tumorali, la resistenza agli agenti citotossici e il danno epatico progressivo [6]. Molti studi riportano che la combinazione di TACE + PEI nel trattamento del grande HCC mostra un'ottima risposta terapeutica, una buona sopravvivenza a lungo termine e nessuna complicanza maggiore [14, 44]. Le percentuali cumulative di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni, osservate da Lencioni *et al.* in 86 pazienti con HCC di diametro compreso tra 31 e 80 mm e con non più di altri due noduli associati, sono risultate rispettivamente pari al 92%, 69% e 47%. Nel gruppo dei pazienti Child-Pugh A ( $n=48$ ) la sopravvivenza è stata significativamente migliore (75% e 59% a 3 ed a 5 anni) rispetto al gruppo dei Child-Pugh B ( $n=38$ ) (61% e 35% a 3 ed a 5 anni) [33]. Un'altra recente proposta di trattamento combinato è quello dell'associazione tra TACE e una terapia termoablativa, anche se manca una uniformità di visione nel protocollo di trattamento. Il gruppo di Rossi *et al.* ha recentemente riportato l'utilizzo della RF dopo embolizzazione segmentaria arteriosa nel trattamento del grande HCC con una necrosi completa nel 90% e un tasso di sopravvivenza ad 1 anno dell'87% [45]. Analoghi sono i risultati ottenuti da Buscarini *et al.* [46]. In alternativa Pacella ha proposto l'utilizzo della LTA prima della TACE in un gruppo di 30 pazienti con grande HCC (3,5-9,6cm e media 5,2cm) con necrosi completa nel 90% e tassi di sopravvivenza del 92%, 68% e 40% rispettivamente a 1, 2 e 3 anni [13]. Oltre a queste associazioni sono state recentemente proposte le associazioni di chemoembolizzazione ed altre terapie come la chirurgia, le microonde, la radioterapia, la immunoterapia, la terapia genica con risultati preliminari incoraggianti [34]. Nella nostra casistica il trattamento combinato di TACE e PEI ha mostrato i migliori risultati in termini di necrosi completa e di sopravvivenza. I valori di sopravvivenza del gruppo di pazienti sottoposti a trattamento combinato non sono statisticamente differenti rispetto a quelli del gruppo di pazienti trattati con LTA, ma stratificando al sottogruppo con noduli  $\geq 50$  mm si è osservata invece una differenza statisticamente significativa. Questo dato mette in evidenza come il trattamento combinato permetta di raggiungere migliori risultati nei noduli particolarmente grandi.

Da quanto emerge dal gruppo di studio EASL Conference di Barcellona, gli "end-points" secondari sono il tasso di risposta alla terapia, il tasso di recidiva e l'intervallo libero di malattia [2]. Nel nostro gruppo di studio abbiamo osservato globalmente una percentuale di necrosi completa dell'83% (76 pazienti su 89), un risultato valido considerando che la media dei noduli superava ampiamente i 5 cm. Nel complesso abbiamo rilevato nei pazienti trattati 23 casi di ripresa di malattia (fra recidive locali e nuovi noduli). Va considerato che il nostro è un gruppo di studio "dinamico" in cui sono presenti anche i pazienti che, per vari motivi hanno abbandonato il protocollo previsto di follow-up. In tali pazienti, in cui non è stato possibile rilevare la comparsa di ripresa di malattia, sono stati comunque inclusi nel calcolo della sopravvivenza globale grazie al metodo di Kaplan-Meier. Questo spiega l'apparente esiguo numero di casi di ripresa di malattia rispetto agli studi presenti in letteratura [13, 33]. Viceversa, l'intervallo libe-

*ing the efficacy of the techniques devoted to the large HCC treatment, the most recent studies have focused on the combination of transarterial and local ablation methodologies. The combination of TACE and PEI has been put forward to the purpose of overcoming the limits of each of the HCC treatment methods. The combined application of the above methodologies has been validated by the histopathological demonstration that TACE causes destruction of intra-tumoural septa and markedly reduces dimensions and consistency of the tumour, thus easing ethanol diffusion in the following PEI treatment [14, 33]. The washout of ethanol is delayed after arterial embolization since TACE creates a fibrous wall around the tumour mass, determining a longer retention and therefore a more powerful tumour-killing effect [6, 33]. PEI after one single TACE allows to overcome many of the problems which may occur as a results of repeated TACE treatments such as development of collateral blood supply to the tumour, resistance to cytotoxic drugs and progressive liver damage [6]. Several studies report that TACE + PEI combination in the treatment of the large HCC shows an optimal therapeutic response, good long term survival rate and no major complication [14, 44]. Cumulative survival rates at 1, 3, and 5 years observed by Lencioni *et al.* in 86 patients with one nodule of HCC with diameter ranging between 31 and 80 mm and with no more than other 2 associated nodules, respectively proved to be 92%, 69% and 47%. In the Child-Pugh A group ( $n=48$ ) survival was significantly better (75% and 59% at 3 and 5 years) if compared to the Child-Pugh B group ( $n=38$ ) (61% and 35% at 3 and 5 years) [33]. Another recent proposal of combined treatment is the association of TACE and thermoablation technique, though a uniform approach to the treatment protocol is missing. Rossi *et al.* recently described the use of RF therapy after segmentary arterial embolization in the treatment of the large HCC with a complete necrosis in 90% of cases and a survival rate at 1 year of 87% [45]. Similar were the results obtained by Buscarini *et al.* [46]. Alternatively, Pacella proposed the use of LTA prior to TACE in a group of 30 patients with large HCC (3.5-9.6 cm, mean 5.2 cm) with complete necrosis in 90% of cases and survival rates of 92%, 68% and 40% at 1, 2, and 3 years respectively [13]. Along with the combinations mentioned so far, association of chemoembolization have been recently proposed with other treatment methodologies such as surgery, microwaves, radiotherapy, immunotherapy and gene therapy, with encouraging results [34]. The TACE+PEI combination in our case series proved most effective in terms of complete necrosis and survival rate. Survival data of the patients group subjected to combined therapy did not statistically differ from those of the LTA group, though stratifying to the subgroup with nodules  $\geq 50$  mm a statistically significant difference was observed. These data highlight that the best results of the combined therapy are achieved in especially large nodules.*

*According to the directions from the EASL Barcelona 2000 Conference, the secondary end-points are: response to therapy rate, recurrence rate and disease-free interval [2]. In our patient group, complete necrosis was globally observed in 83% of cases (76 patients out of 89), a valuable result since nodules were on average far larger than 5 cm. A total of 23 recurrences were observed in the treated patients (including both local recurrences and new nodules). It is*

ro da malattia (risultato nel nostro studio 18,3 mesi) è un valore che, non essendo influenzato dal numero totale di recidive, è apparso in linea con i dati della letteratura [13, 33]. Nel paziente portatore di grande HCC e quindi con una limitata aspettativa di vita, si tratta di un valore accettabile, in particolare se confrontato con la sopravvivenza media del nostro gruppo di pazienti non trattati.

Nella prognosi del paziente portatore di grande HCC sono rilevanti la condizione cirrotica sottostante e le caratteristiche del nodulo, come le dimensioni e la eventuale multifocalità. È ormai acquisito che il grado della cirrosi secondo la classificazione Child Pugh influisce sulla sopravvivenza del paziente portatore di HCC. In accordo con i dati presenti in letteratura [2], nel nostro studio la sopravvivenza dei pazienti Child Pugh A è stata nettamente superiore ( $p < 0,0001$ ) a quella dei pazienti Child Pugh B. Risulta chiaro che nel paziente portatore di HCC la sottostante gravità della patologia cirrotica, espressione della riserva funzionale epatica, ha una notevole influenza sulla sopravvivenza. Prendendo in considerazione le caratteristiche del nodulo, nella nostra casistica la sopravvivenza dei sottogruppi di pazienti portatori di HCC singolo si è rivelata significativamente superiore rispetto a quella ottenuta nel gruppo di pazienti con HCC multinodulare ( $p = 0,0019$ ); viceversa non si è osservata una differenza significativa nel confronto dei gruppi di pazienti con noduli  $< 50$  mm vs  $\geq 50$  mm. Questi risultati indicano che nel trattamento del grande HCC, il paziente portatore di nodulo singolo ha una maggiore sopravvivenza rispetto a quello con neoplasia multifocale indipendentemente dalle dimensioni della lesione. Probabilmente nel paziente portatore di HCC multifocale il comportamento biologico e le caratteristiche evolutive del tumore sono completamente differenti rispetto al paziente con nodulo singolo mostrando un andamento peggiore sia in termini di sopravvivenza che di ripresa di malattia.

Una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) si è osservata tra la sopravvivenza dei pazienti trattati e non trattati: pur tenendo conto della sproporzione numerica dei due gruppi, risulta evidente che il trattamento, qualunque esso sia, aumenta significativamente la sopravvivenza. Il confronto con pazienti portatori di HCC non trattati è molto difficile. In un recente studio randomizzato su 112 pazienti Llovet *et al* hanno riportato tassi di sopravvivenza di HCC non trattato del 63% e 27% a 1 e 2 anni rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,009$ ) della TACE rispetto al gruppo di controllo [47].

## Conclusioni

Nel management del paziente portatore di grande HCC i criteri di inclusione al trapianto e alla chirurgia, riducono notevolmente il range di pazienti che possono essere sottoposti a queste due alternative. Di conseguenza, nel trattamento del grande HCC, ancora di più rispetto al piccolo, le terapie percutanee e locoregionali rimangono nella maggior parte dei casi l'unica alternativa possibile.

Sulla base dei risultati ottenuti, la terapia combinata e la LTA si sono rivelate le più efficaci associando il raggiungimento nella quasi totalità dei casi della necrosi completa della lesione e la migliore sopravvivenza globale dei pazienti trattati. La scelta terapeutica deve tenere in considerazione

*also to be underlined that ours is a “dynamic” group of study in which patients are included who for various reasons were out of the follow-up protocol. These patients, in whom the relapsing disease could not be observed, were nonetheless included in the final reckoning of total survival thanks to the Kaplan-Meier method. All this explains the apparently small number of recurrences if compared to that reported in the studies from the literature [13, 33]. Conversely, the data of disease free interval (18.3 months in our study) match with those in the literature, as they were not affected by the total number of recurrences [13, 33]. In the patients with large HCC and therefore short life expectancy, this is an acceptable value especially if compared to the average survival of untreated patients.*

*In the prognosis of the patients with large HCC, factors are relevant such as underlying chronic cirrhosis condition and nodule features (size and multifocality if present). It is now well grounded knowledge that the cirrhosis grade according to the Child-Pugh classification affects patients' survival. In accordance with the data from the literature [2], survival of Child-Pugh A patients in our study was much higher ( $p < 0,0001$ ) than that of Child-Pugh B patients. It clearly appears that in HCC patient severity of the underlying chronic cirrhosis – that is the residual liver function – has a major impact on survival. Considering nodule characteristics, survival in our group of single HCC patients was significantly better than that obtained in the group of multinodular HCC ( $p = 0,0019$ ); conversely no statistically significant difference is observed in the group of patients with nodules  $< 50$  mm vs  $\geq 50$  mm. These results indicate that in the treatment of the large HCC patients with single nodule survive longer than those with multifocal nodules regardless of lesion size. It is likely that in patients with multifocal HCC biological behaviour and evolutionary characteristics of the tumour are completely different from those of the single nodule patient, showing a worse outcome both in terms of survival and disease recurrence.*

*A statistically significant difference ( $p < 0,0001$ ) was observed between survival of treated vs untreated patients: though taking into account number disproportion of the two groups it is evident that whatever treatment is undertaken, it significantly increases survival. The comparison with untreated HCC patients extremely difficult. In a recent randomized study on 112 patients Llovet *et al*. reported survival rates of untreated HCC patients of 63% and 27% at 1 and 2 years respectively with a statistically significant difference ( $p = 0,0099$ ) of TACE if compared to the control group [47].*

## Conclusion

*In the management of the patient with large HCC inclusion criteria for transplantation and surgery noticeably reduce the range of patients who may undergo either of these treatment options. Consequently, in the treatment of the large HCC, even more than in that of small HCC, percutaneous and loco-regional therapies are in the majority of cases the only applicable therapeutic approach.*

*As from the results obtained, combined therapy and LTA have proved the most effective ones by combining the achievement of complete necrosis in most cases and better total sur-*

ne le dimensioni del nodulo da trattare, non dimenticando che la prognosi di tali pazienti è influenzata negativamente dalla multicentricità del tumore.

Nei noduli fino a 50 mm il trattamento combinato e LTA sono le migliori tecniche con risultati sovrapponibili in termini di sopravvivenza, anche se la termoablazione laser appare una tecnica più semplice da impiegare e priva di complicanze. Viceversa, nei noduli più grandi di 50 mm, il trattamento combinato è la tecnica di scelta in ragione dell'alta percentuale di necrosi completa e dei più alti tassi di sopravvivenza dei pazienti trattati.

## Bibliografia/References

- Colombo M, Franchis R, Del Ninno E *et al.*: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325: 675-680, 1991.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM *et al.*: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35: 421-430, 2001.
- Chiaromonte M, Stroffolini T, Vian A *et al.*: Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 85: 2132-2137, 1999.
- Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T *et al.*: Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27: 251-7, 1997.
- Hemming AW, Cattral MS, Reed AI *et al.*: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 233: 652-659, 2001.
- Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486, 2002.
- Shen BY, Li HW, Regimbeau JM, Belghiti J: Recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 401-405, 2002.
- Livraghi T: Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods. *Eur Radiol* 11: 2207-2219, 2001.
- Kopp AF, Heuschmid M, Claussen CD: Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. *Eur Radiol* 12: 745-752, 2002.
- Giorgio A, Tarantino L, De Stefano G *et al.*: Interstitial Laser Photocoagulation Under Ultrasound Guidance Of Liver Tumors: Result in 104 Treated Patients. *Eur J Ultrasound* 11: 181-188, 2000.
- Ferrari FS, Burrelli F, Poggianti G, Stefani P: Interstitial Laser Photocoagulation of Hepatocellular Carcinoma. In Bartolozzi C, Lencioni R (eds.) *Liver Malignancies – Diagnostic and Interventional Radiology*. Springer-Verlag Berlin: 311-319, 1999.
- Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M: Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 183: 787-788, 1992.
- Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P *et al.*: Hepatocellular carcinoma: Long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 219: 669-678, 2001.
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, *et al.*: Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 197: 812-818, 1995.
- Ding H, Kudo M, Onda H *et al.*: Evaluating of posttreatment response of hepatocellular carcinoma with contrast enhanced coded phase-inversion harmonic US: comparison with dynamic CT. *Radiology* 221: 721-730, 2001.
- Lim HK, Choi D, Lee WJ *et al.*: Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 221: 447-454, 2001.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S *et al.*: Hepatocellular Carcinoma: Radiofrequency Ablation of Medium and Large Lesion. *Radiology* 214: 761-768, 2000.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28: 751-755, 1998.
- The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long-term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*; 74: 2772-2780, 1994.
- Villa E, Moles A, Ferretti I, *et al.*: Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 32: 233-238, 2000.
- Bruix J, Fuster J, and Llovet JM: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: focalt pendolum versus evidence-based decision. *Liver Transplantation* 9: 700-702, 2003.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R *et al.*: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 218: 145-151, 1993.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R *et al.*: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693-699, 1996.
- Figueroa J, Ibanez L, Ramos E *et al.*: Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: Results of a multicenter study. *Liver transpl* 7: 877-883, 2001.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30: 1434-1440, 1999.
- Veltri A, Grosso M, Martina MC *et al.*: Effect of preoperative radiological treatment of Hepatocellular Carcinoma before liver transplantation: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 21: 393-398, 1998.
- Llovet JM, Mas X, Aponte JJ *et al.*: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 50: 123-128, 2002.
- Mazzaferro V, Regalia E, Montalto F *et al.*: Risk of HBV reinfection after liver transplantation in HbsAg-positive cirrhosis. Primary hepatocellular carcinoma is not a predictor for HBV recurrence. The European Cooperative Study Group on Liver Cancer and transplantation. *Liver* 16: 117-122, 1996.
- Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK: Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 237: 171-179, 2003.
- Lau H, Tat Fan S, Ng I *et al.*: Long-term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83: 2302-2311, 1998.
- Cammà C, Schepis F, Orlando A *et al.*: Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 224: 47-54, 2002.
- Geschwind JF: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: where does the truth lie? *J Vasc Interv Radiol* 13: 991-994, 2002.
- Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M *et al.*: Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol* 8: 439-444, 1998.
- Qian J, Feng GS, Vogl T: Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 9: 1885-1891, 2003.
- Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S *et al.*: Long-term results of single-session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83: 48-57, 1998.
- Giorgio A, Tarantino L, De Stefano G *et al.*: Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patients. *Eur J Ultrasound* 12: 145-154, 2000.
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G, *et al.*: Hepatocellular Carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 197: 101-108, 1995.
- Christophi C, Muralidharan V: Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 548-552, 2001.
- Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G *et al.*: Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of liver tissue in a rabbit model. *Eur Rad* 3: 26-32, 1993.
- Cardinale L, Castiglione V: Subcutaneous neoplasm seeding along the needle track. A rare complication following the percutaneous alcoholization of a hepatocarcinoma. *Radiol Med* 89: 557-559, 1995.
- Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F *et al.*: Laser Thermal Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Results in 74 patients. *Radiology* 221: 712-720, 2001.
- Goletti O, Lencioni R, Armillotta N *et al.*: Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatocarcinoma: preliminary experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 10: 284-290, 2000.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S *et al.*: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 210: 655-661, 1999.
- Tanaka K, Nakamura S, Numata K *et al.*: The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 82: 78-85, 1998.
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R *et al.*: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 217: 119-126, 2000.
- Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M *et al.*: Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 20: 47-53, 1999.
- Llovet JM, Real MI, Montana X *et al.*: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734-1739, 2002.

Prof. F. S. Ferrari  
Dipartimento di Scienze  
Ortopedico-Riabilitative, Radiologiche  
ed Otorinolaringoiatriche  
Policlinico Le Scotte  
53100 Siena SI  
Tel. +39-0577-58203/700  
Fax +39-0577-44496  
E-mail: ferrari@unisi.it