

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Il ruolo della TARE  
(Trans-Arterial Radioembolization)  
nella terapia dell'epatocarcinoma**

***Relatore: Professor Antonino Picciotto***

***Candidato: Grazia Levrero***

***Correlatore: Dottor Giulio Bovio***

*Anno accademico 2019/2020*

## Indice

1	Introduzione.....	4
2	Epidemiologia .....	6
3	Eziologia .....	7
4	Prevenzione .....	9
5	Sorveglianza .....	10
6	Diagnosi.....	13
7	Stadiazione.....	15
8	Opzioni terapeutiche .....	18
8.1	Resezione epatica.....	19
8.2	Trapianto di fegato.....	21
8.3	Terapie ablative.....	22
8.4	Terapie intra-arteriose .....	26
8.5	Terapie sistemiche .....	29
8.6	Trattamento dello stadio BCLC D .....	31
9	La Radioembolizzazione.....	31
9.1	<i>Definizione e generalità sulla procedura.....</i>	31
9.2	<i>Indicazioni .....</i>	33
9.3	<i>Procedura .....</i>	35
9.3.1	Preselezione dei pazienti .....	35
9.3.2	Selezione .....	37

9.3.3	Calcolo della dose .....	40
9.3.4	Iniezione delle sfere .....	41
9.4	<i>Complicanze</i> .....	44
9.5	<i>Follow up e valutazione della risposta radiologica</i> .....	47
9.6	<i>Risultati</i> .....	51
10	Esperienza personale .....	56
10.1	Casistica .....	56
10.2	Metodi .....	59
10.2.1	Valutazione clinica .....	59
10.2.2	Valutazione radiologica .....	60
10.3	Risultati .....	61
10.4	Conclusioni .....	64
11	Bibliografia .....	65

## 1 Introduzione

Il **carcinoma epatocellulare (HCC)** è il più frequente tumore maligno primitivo del fegato e la sua incidenza è in continuo aumento in tutto il mondo. Il 50-70% degli HCC sono diagnosticati in fase intermedia-avanzata non risultando candidabili ad una terapia radicale. Il fattore di rischio più importante è rappresentato dalla cirrosi epatica, sia su base virale che non virale. La terapia più efficace nel trattamento dell'epatocarcinoma è rappresentata dal trapianto ortotopico di fegato; la scarsità di organi ed i rigidi criteri di trapiantabilità impongono però la necessità di ricorrere spesso a terapie alternative.

La radioembolizzazione con ittrio-90 (TARE) fa parte delle terapie loco-regionali per il trattamento dei tumori epatici, indicate in pazienti in stadio intermedio ed avanzato; questa prevede la somministrazione selettiva intra-arteriosa, tramite accesso percutaneo, di microparticelle caricate con un radioisotopo (ittrio-90) che, localizzandosi preferenzialmente a livello del microcircolo tumorale, emettono radiazioni  $\beta$  in grado di distruggere le cellule circostanti.

Data la mancanza di studi clinici prospettici che confrontino la TARE con terapie quali la TACE e la terapia sistemica, le indicazioni della TARE non sono ancora state definite in modo univoco; la letteratura sostiene tuttavia che questa porti, rispetto alle terapie classicamente utilizzate, a risultati equivalenti in termini di sopravvivenza e ad una migliore tollerabilità da parte del paziente.

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare i risultati ottenuti da questa terapia nei pazienti affetti da carcinoma epatocellulare trattati presso l'Ospedale San Martino

nel periodo compreso tra aprile 2014 e gennaio 2020. La raccolta di dati clinici-demografici afferenti da questi pazienti è stata seguita dall'analisi di endpoints quali sopravvivenza, monitoraggio della funzione epatica, risposta radiologica del tumore secondo i criteri mRECIST e comparsa di effetti collaterali maggiori. L'esperienza di questa terapia presso il nostro ospedale si è rivelata sicura e con un'efficacia paragonabile a quella descritta da altri studi in letteratura. Questa tesi vuole inoltre essere il punto di partenza per la creazione di un database che faciliti, all'interno del nostro nosocomio, una raccolta sistematica dei risultati di questa promettente terapia anche nel futuro.

## 2 Epidemiologia

Il **carcinoma epatocellulare (HCC)** è il principale tumore maligno primitivo del fegato, la quinta neoplasia più frequente al mondo, la seconda causa di morte per tumore e la principale causa di morte nei i pazienti con cirrosi compensata.

L'**incidenza** non è omogenea nel mondo: risulta più alta in aree quali la Cina, il Sud-Est Asia-tico e l'Africa sub-Sahariana (più dell'80% dei casi si verificano in queste aree), mentre è minore in Europa ed America del Sud e del Nord. Questa variabilità geografica di frequenza è da attribuire alla diversa incidenza di fattori eziologici specifici (età, sesso, fattori genetici, alimentari e soprattutto infettivi) <sup>1</sup>.

La neoplasia presenta una chiara predominanza nel **sesso maschile**, ed in tale contesto, la razza nera è colpita circa 3 volte in più rispetto a quella caucasica, con un rapporto maschi: femmine che varia da 1.5:1 nei paesi a bassa incidenza, fino a 3:1 nelle popolazioni ad alta incidenza.

In **Italia** l'incidenza stimata è di 12.800 casi nel 2018, rappresentando il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi: femmine di circa 2.2:1.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne mentre quella a 10 anni dalla diagnosi è pari al 10%.

L'età media di diagnosi del HCC nei paesi occidentali è al di sopra dei 65 anni, ed in centri di riferimento terziari è al di sopra dei 75 anni nel 20% dei casi <sup>2</sup>.

### 3 Eziologia

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di HCC è rappresentato dalla **cirrosi epatica**, presente in più del 90% dei pazienti con una nuova diagnosi di tumore. Oggi le principali cause di epatopatia in paziente con HCC sono le infezioni da **virus dell'epatite B (HBV)** e **C (HCV)** nei paesi dove l'infezione da virus epatotropi ha un'alta incidenza, l'**abuso di alcol** e la **steatoepatite non alcolica (NAFLD)** nei paesi occidentali.

In Italia, sebbene sia in diminuzione, l'*HCV* rimane la prima causa di cirrosi ed HCC, essendo responsabile di circa la metà dei casi; seconda come frequenza è la cirrosi attribuita all'*abuso di alcol*, che rappresenta circa un terzo dei casi.

Il *virus dell'epatite B*, al contrario della maggior parte degli altri fattori di rischio, aumenta la probabilità di sviluppare un HCC sia nel contesto di un fegato cirrotico sia nel fegato sano; questo è legato alla sua potenziale azione carcinogenetica diretta dovuta alla capacità del suo DNA di integrarsi nel genoma della cellula ospite determinando una modulazione dell'espressione genica <sup>1</sup>.

Anche il *virus dell'epatite C* e la *steatoepatite non alcolica* possono, con ancor minore frequenza, determinare l'insorgenza di HCC su fegato non cirrotico attraverso meccanismi correlati alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), alterazione dell'omeostasi lipidica epatocitaria e immunomodulazione tramite una up-regulation dell'interleuchina-1 (IL-1), IL-6 e fattore di necrosi tumorale (TNF) <sup>1</sup>.

Fattori di rischio di minore importanza dal punto di vista della frequenza per lo sviluppo di cirrosi ed HCC risultano essere l'**emocromatosi**, la **colangite biliare primitiva**, il **deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina** e l'esposizione a **tossici** come *l'arsenico*, il *cloruro di vinile* e *l'aflatossina B1*.

Quest'ultima è un agente cancerogeno prodotto dai funghi del genere *Aspergillus* che possono contaminare determinati alimenti, in particolare se conservati in condizioni di elevata umidità; la tossina causa una mutazione del gene oncosoppressore p53 ed è diffusa in modo particolare nel Sud-Est Asiatico e Sud-Africa, zone in cui per altro è endemica anche l'infezione da HBV.

Si stima che un terzo dei pazienti cirrotici svilupperà un epatocarcinoma nella vita, con un'incidenza annuale che varia da 1% a 8% a seconda delle diverse eziologie, in particolare: 2% nei pazienti con infezione da HBV e 3-8% in quelli con infezione da HCV, mentre l'incidenza di HCC in NAFLD, NASH ed epatopatia alcolica sembra essere minore <sup>3</sup>.

Sebbene rimangano comunque le prime cause, nei paesi occidentali, negli ultimi decenni, si è osservato un progressivo decremento dei casi di HCC attribuibili all'infezione da virus epatotropi, al contrario cause non infettive come base di sviluppo di HCC sono in continuo aumento: in America si stima che i casi di HCC attribuibili alla sindrome metabolica o alla NAFLD siano tra i 500.000 e 900.000 <sup>4</sup> e che il 18% dei pazienti in lista di attesa per un trapianto di fegato siano affetti da steatoepatite non alcolica, dato che rappresenta un aumento di 8 volte rispetto al 2002 <sup>5</sup>. Dati del tutto simili provengono anche dall'Italia dove, nel periodo dal 2000 al 2014, si è osservato un aumento dei casi di HCC insorto su NAFLD dal 1.1% al 12.6 % <sup>6</sup>.

## 4 Prevenzione

Al contrario di quanto avviene per la maggior parte delle neoplasie, le cause dell'epatocarcinoma sono relativamente chiare e definite: questo fatto permette di effettuare programmi di screening e prevenzione, almeno nella teoria, efficaci.

La migliore strategia preventiva per l'HCC è **impedire lo sviluppo dell'epatopatia di base** e la sua progressione verso la cirrosi. Poiché la principale causa mondiale di HCC è rappresentata dall'infezione da **HBV**, la **vaccinazione** è un efficace metodo di prevenzione. L'utilità della vaccinazione e il suo vantaggio in termini di costo/beneficio sono noti da tempo e sono stati verificati in numerosi paesi del mondo. In Italia la vaccinazione per l'HBV è stata resa obbligatoria per tutti i neonati dal 1991 dimostrando una grande efficacia nella prevenzione dell'infezione da HBV con un calo dell'incidenza da 5.1 per 100.000 abitanti nel 1991 a 0.9 casi per 100.000 abitanti nel 2010 <sup>7</sup>. Attualmente la vaccinazione, oltre che nei *neonati*, è raccomandata in persone con specifici fattori di rischio tra cui *personale sanitario, viaggiatori* in zone dove l'infezione da HBV è endemica, *persone conviventi con portatori cronici* di HBV etc. <sup>8</sup>

In pazienti con epatite cronica da HBV e HCV la **terapia antivirale**, volta a mantenere una soppressione continua di HBV e ad ottenere la clearance di HCV, è associata ad una diminuzione del rischio di progressione verso la cirrosi e in alcuni casi anche alla regressione della fibrosi; per questo motivo essa rappresenta un'altra valida strategia preventiva della cirrosi e HCC. Per i pazienti già cirrotici l'efficacia delle terapie antivirali nella prevenzione della progressione ad HCC è meno chiara <sup>9</sup>.

Rappresentando la terza importante causa di cirrosi, anche la **prevenzione dell'abuso di alcol** tramite programmi di educazione della popolazione e riabilitazione di pazienti che abusano già è una strategia utile nella riduzione dei casi di cirrosi e conseguentemente HCC. Infine, l'adozione di uno **stile di vita** sano che comprenda attività fisica e un'alimentazione adeguata al soggetto è utile nella prevenzione di **obesità** e **sindrome metabolica** che rappresentano, come già detto, le cause di HCC emergenti di maggior importanza.

## 5 Sorveglianza

Lo scopo principe della sorveglianza clinica e strumentale è quello di ridurre la mortalità malattia-specifica e di aumentare la sopravvivenza, attraverso la diagnosi precoce della malattia in esame, in modo da identificare i casi trattabili con intento potenzialmente radicale. Sono da considerarsi candidati ideali a programmi di screening, poiché gravati da un rischio di sviluppare HCC sufficientemente alto da giustificare il rapporto costo/beneficio della sorveglianza, pazienti **non cirrotici portatori cronici di HBV** con un alto rischio di sviluppo di HCC, pazienti con **cirrosi in classe Child-Pugh A e B** indipendentemente dall'eziologia, pazienti con **cirrosi scompensata in attesa di trapianto**, e pazienti **non cirrotici con un elevato grado di fibrosi epatica** (vedi [\*tabella 1\*](#))<sup>10</sup>.

È noto anche come una porzione rilevante di HCC insorti in un quadro di **NAFLD** non sia preceduta da una storia di cirrosi: il rischio di tumorigenesi in questi pazienti è comunque troppo ridotto (<1%) per giustificare una sorveglianza universale data l'alta prevalenza di NAFLD nella popolazione generale. È necessario però sottolineare come alcuni fattori quali l'obesità e la sindrome metabolica possano rappresentare un fattore di rischio aggiunto; si

sta cercando quindi di suddividere ulteriormente la categoria di pazienti con NAFLD in modo da identificare quei sottogruppi più a rischio che potrebbero beneficiare di un programma di sorveglianza <sup>11</sup>.

**L'ecografia** è la tecnica più utilizzata per lo screening nei pazienti cirrotici data la sua sensibilità che varia dal 58 all'89% e specificità superiore al 90%. L'esame ecografico è dotato di elevata riproducibilità, permette di identificare lesioni minori di 1-2 cm e consente di individuare alcuni aspetti tipici dell'HCC, quali la presenza della capsula, l'invasione neoplastica della vena porta, delle vene epatiche o della vena cava superiore e la presenza di shunts artero-venosi. Nella sottopopolazione di pazienti con sindrome metabolica ed obesità, l'ecografia può presentare alcune difficoltà in quanto l'abbondanza di tessuto adiposo addominale può compromettere la completezza dell'esame impedendo la visualizzazione di tutti i segmenti epatici. Uno studio italiano ha dimostrato, in questo senso, che un BMI > 25 è significativamente associato ad un fallimento della sorveglianza ecografica <sup>12</sup>.

All'indagine ecografica l'**ecogenicità** della lesione varia in funzione delle dimensioni: i noduli minori di 3 cm sono di solito ipoecogeni, omogenei ed a margini ben definiti, mentre le lesioni maggiori di 3 cm appaiono più spesso disomogenee per l'alternarsi di aree di necrosi, di emorragia e di fibrosi interstiziale. Quando visibile, la capsula appare come una rima ipoecogena <sup>13</sup>.

La maggior parte degli autori e delle linee guida sono concordi nello stabilire che l'intervallo di sorveglianza debba essere di **sei mesi**.

Diversi **test sierologici** sono stati studiati o sono sotto indagine per la diagnosi precoce dell'HCC; questi comprendono principalmente il dosaggio dell'alfa-fetoproteina ( $\alpha$ FP), della protrombina des-gamma-carbossilica (DCP), il rapporto tra  $\alpha$ FP glicosilata (frazione L3) e  $\alpha$ FP totale, alfa-fucosidasi.

L'alfa-fetoproteina ( **$\alpha$ FP**) è il biomarker più ampiamente studiato nel campo dell'HCC. È noto che livelli di AFP persistentemente elevati sono un fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC e che il suo valore può essere utilizzato per aiutare a definire popolazioni a rischio<sup>14</sup>. Il valore di  $\alpha$ FP però è stato per lo più testato con fini diagnostici piuttosto che per la sorveglianza; il dosaggio dell'alfa-fetoproteina ( $\alpha$ FP) infatti non è raccomandato come metodo di *sorveglianza* in quanto la sua sensibilità e specificità sono inadeguate per questo scopo; questa viene però comunemente utilizzata come indice di *risposta alla terapia* e come indice di *ricidiva* di malattia. Il dosaggio di questo marcatore ha valore *diagnostico* solo nel caso in cui in un paziente cirrotico, in presenza di nodulo epatico, sia al di sopra di 200 ng/mL. In ogni caso, le linee guida prevedono l'esecuzione di un altro test diagnostico per confermare la diagnosi di tumore<sup>10</sup>.

**Recommendations for HCC surveillance: Categories of adult patients in whom surveillance is recommended.**

- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B (**evidence low; recommendation strong**)
- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation (**evidence low; recommendation strong**)
- Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC\* (according to PAGE-B<sup>†</sup> classes for Caucasian subjects, respectively 10–17 and  $\geq 18$  score points) (**evidence low; recommendation weak**)
- Non-cirrhotic F3 patients, regardless of aetiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment (**evidence low; recommendation weak**)

\* Patients at low HCC risk left untreated for HBV and without regular six months surveillance must be reassessed at least yearly to verify progression of HCC risk.  
<sup>†</sup> PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8,  $\geq 70 = 10$ ), gender (M = 6, F = 0) and platelet count ( $\geq 200,000/\mu\text{l} = 0$ , 100,000–199,999/ $\mu\text{l} = 1$ ,  $<100,000/\mu\text{l} = 2$ ): a total sum of  $\geq 9$  is considered at low risk of HCC (almost 0% HCC at five years) a score of 10–17 at intermediate risk (3% incidence HCC at five years) and  $\geq 18$  is at high risk (17% HCC at five years).<sup>114</sup>

Tabella 1 - Pazienti candidati alla sorveglianza

## 6 Diagnosi

I **sintomi** clinici dell'HCC nelle prime fasi di malattia tendono ad essere **aspecifici** e sono spesso attribuibili all'epatopatia di base. Affinché l'epatocarcinoma dia segno di sé è spesso necessario che raggiunga notevoli dimensioni e quindi uno stadio avanzato; in questa condizione i sintomi possono essere dovuti anche ad eventuali metastasi a distanza. Il fegato, come è noto, ha una considerevole capacità di riserva per cui l'insufficienza epatica si manifesta solo quando la maggior parte del parenchima è stato già compromesso. Tutto questo rende molto **difficile** la **diagnosi precoce**.

I **sintomi classici** sono rappresentati da malessere generale, astenia, dolore sordo e ingra- vescente in ipocondrio destro ed in epigastrio, sensazione di distensione addominale e al- cuni sintomi costituzionali quali febbre, anoressia, senso di ripienezza postprandiale e calo ponderale. Altri sintomi di minor frequenza sono da riferire a localizzazioni specifiche della neoplasia: *ittero*, se la massa tumorale comprime la via biliare principale; *forti dolori addo- minali*, se vi è distensione della capsula glissoniana per rapida crescita del tumore o se vi è coinvolgimento del peritoneo. I **reperti obiettivi** sono anch'essi aspecifici e da considerare sovrapponibili all'epatopatia di base.

La diagnosi di HCC in seguito ad un **sospetto clinico** e all'esecuzione di **un'ecografia**, si av- vale di tecniche di immagine contrastografiche (**TC** e/o **RM**) ed **istologiche**, ed è in funzione delle dimensioni del tumore. Il rationale dell'utilizzo di tecniche radiologiche che utilizzano un mezzo di contrasto intravascolare è legato alle caratteristiche anatomiche dell'HCC - ir- rorato da vasi arteriosi - che determina un comportamento peculiare della lesione rispetto

al parenchima epatico circostante durante le fasi dinamiche (arteriosa, portale-venosa, tardiva) delle metodiche per immagini. Nei pazienti con **cirrosi** la diagnosi radiologica di HCC è certa per un nodulo superiore a 1 cm quando questo mostra una *ipervascolarizzazione arteriosa (wash-in)*, seguita da *rapida eliminazione del contrasto nella fase di equilibrio e portale (wash-out)* nel corso di un esame eseguito con tecnica contrastografica intravascolare (TC o RM). Quando la prima tecnica di immagine non evidenzia le caratteristiche tipiche dell'HCC è necessario procedere con l'altra tecnica radiologica. Se anch'esse fornisce immagini non caratteristiche si procede all'esame istologico mediante **agobiopsia ecoguidata**. In caso di risultato istologico inconcludente è suggerito un follow up ecografico quadrimestrale con ripetizione delle tecniche contrastografiche in caso di crescita. I noduli di dimensioni minori di 1cm richiedono una ripetizione dell'ecografia ogni 4 mesi per valutare un'eventuale crescita. Nel caso del paziente **non cirrotico**, la prima indagine diagnostica indicata per valutare un nodulo sospetto è quella dell'*agobiopsia ecoguidata*. L'algoritmo diagnostico per la valutazione di un nodulo solido in pazienti cirrotici è riassunto nella tabella 2.

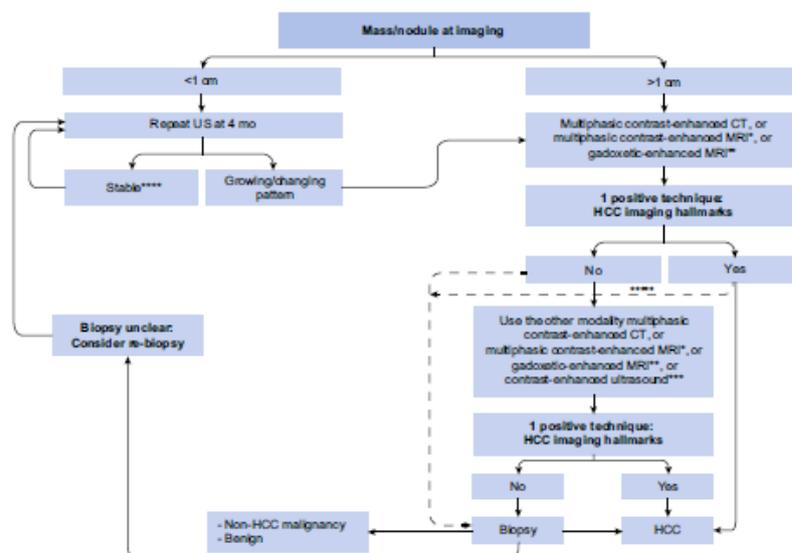


Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver. \*Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. \*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. \*\*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. \*\*\*\*Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. \*\*\*\*\*Optional for centre-based programmes.

Tabella 2 - Algoritmo diagnostico di un nodulo epatico sospetto in un paziente cirrotico

## 7 Stadiazione

La stadiazione dell'HCC, e più in generale di ogni tumore, è volta a stabilire una prognosi e a guidare la scelta terapeutica più opportuna per ogni classe di pazienti.

A differenza di quanto succede nella maggior parte degli altri tumori, la presenza, nella quasi totalità dei casi, di due condizioni patologiche, ovvero del tumore e della cirrosi, in grado di determinare indipendentemente la morte del paziente complica notevolmente la valutazione della prognosi <sup>10</sup>. Per questa ragione i comuni criteri stadiativi dei tumori maligni (TNM: tumore primitivo, metastasi locoregionali e metastasi a distanza) risultano essere inadeguati nel predire la sopravvivenza dei pazienti e nel dirigere la scelta terapeutica.

Sono stati identificati come **fattori prognostici clinici**, e quindi da includere in un valido sistema di stadiazione, dati riguardanti il tumore (numero, dimensioni e invasione vascolare macroscopica), la funzione epatica (definita tramite la classe di Child-Pugh nella maggior parte dei casi) e lo stato generale del paziente (definito attraverso il *performance status* del Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). L'eziologia del tumore invece non è stata identificata come fattore prognostico indipendente <sup>15</sup>.

La **classificazione Child-Pugh** valuta la gravità dell'insufficienza epatica includendo 5 variabili, ciascuna categorizzata in modo da produrre un punteggio da 1 a 3 punti, per un punteggio totale che può oscillare da 5 a 15 punti. I punteggi vengono poi suddivisi in tre classi di gravità crescente A-B-C <sup>16</sup>. Per i dettagli della classificazione Child-Pugh si faccia riferimento alla tabella 3). Questa classificazione, nonostante sia la più utilizzata, presenta alcune note limitazioni; in particolare la presenza di ascite, valutata ecograficamente, può essere entro certi limiti interpretata soggettivamente <sup>10</sup>. Alternativamente al sistema di Child-

Pugh, nella valutazione del grado di insufficienza epatica, sono utilizzabili il **Model for End-stage Liver Disease (MELD)** o l'**Albumina-Bilirubina (ALBI) score** <sup>17</sup>.

Lo stato generale del paziente viene più frequentemente valutato attraverso il **performance status** proposto dall'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); per i dettagli si veda la *tabella 4*.

Sono stati proposti diversi sistemi di stadiazione dell'epatocarcinoma ma quello attualmente più in uso nel modo occidentale è il **BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)** <sup>18</sup>: questo considera variabili appartenenti al tumore (numero e dimensioni del/i nodulo/i, invasione vascolare e metastasi extraepatiche), al paziente (performance status definito secondo il Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) e alla funzionalità epatica (Child-Pugh score, ipertensione portale e bilirubinemia). Queste variabili vengono categorizzate in 5 stadi che vanno dallo stadio 0 (precoce), attraverso lo stadio A (iniziale), B (intermedio), C (avanzato) fino allo stadio D (terminale) (per i dettagli della classificazione BCLC si veda la *tabella 5*). Il sistema BCLC fornisce, per ogni stadio, sia una stima della prognosi attraverso una sopravvivenza media, sia un'indicazione per le possibili terapie.

Grade ECOG

0	Fully active, able to carry on all predisease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature – for example light house work, office work..
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Tabella 4 - Performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group

Parametro\punteggio	1 pt.	2 pt.	3pt.
<b>Bilirubina totale</b>	<2mg/dL	2-3mg/dL	>3mg/dL
<b>INR (tempo di protrombina)</b>	INR<1.7	INR 1.7-2.3	INR>2.3
<b>Albumina</b>	>3.5g/dL	3.5-2.8g/dL	<2.8g/dL
<b>Ascite clinica</b>	assente	scarsa	moderata/severa
<b>Encefalopatia epatica</b>	assente	lieve	moderata/severa

Tabella 3 - Classificazione Child-Pugh

Stadio	PST	Tumore	Classe Child-Pugh	Invasione vascolare e/o metastasi extraepatiche	Elementi aggiuntivi	Sopravvivenze mediana (mesi)
<b>A - precoce</b>						
A1	0	singolo	A	no	No HT portale bilirubina <1mg/dL	43
A2	0	singolo	A	no	HT portale, bilirubina <1mg/dL	29
A3	0	singolo	A	no	HT portale e bilirubina >1mg/dL	25
A4	0	2-3 tumori <3 cm	A - B	no		22
<b>B - intermedio</b>	0	multinodulare	A - B	no		18
<b>C - avanzato</b>	1 - 2	qualsiasi	A - B	si		11
<b>D - terminale</b>	3 - 4	qualsiasi	C			

Tabella 5 - Classificazione BCLC



## 8 Opzioni terapeutiche

Nel management del HCC solo cinque opzioni terapeutiche sono globalmente accettate e raccomandate come trattamenti di prima linea nelle linee guida internazionali: **la resezione epatica, il trapianto di fegato, le tecniche ablative, la TACE** ed il **la terapia sistemica** (con Sorafenib). Queste si dividono in opzioni terapeutiche *curative* (le prime tre) e *palliative*, ed il loro utilizzo viene scelto in base alla stadiazione della neoplasia secondo i criteri del BCLC.

Oltre a queste cinque opzioni esistono altre terapie che sono attualmente in sperimentazione e che necessitano di ulteriori studi per provare la loro superiorità o almeno la non inferiorità rispetto ai trattamenti ad oggi raccomandati. Fanno parte di questa categoria **la radioembolizzazione con Itrio-90 (TARE)** e la **radioterapia stereotassica**.

L'algoritmo terapeutico proposto dalla Associazione Europea per lo studio del Fegato (EASL) è sintetizzato nella tabella 7.

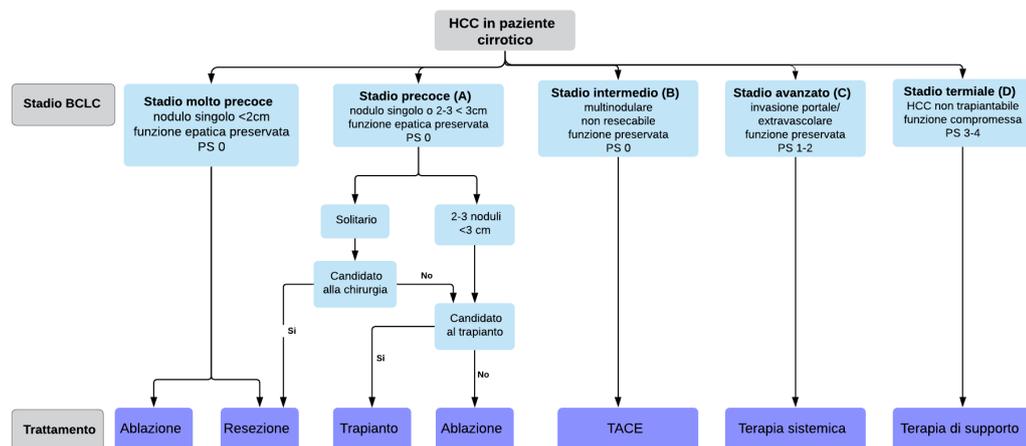


Tabella 7 - Algoritmo diagnostico per l'HCC

## 8.1 Resezione epatica

La resezione epatica, così come il trapianto di fegato, rappresenta un trattamento radicale nei confronti dell'HCC, ed è quindi considerato il gold standard nei pazienti con tumori *resecabili* in stadio *precoce* con *ottima riserva* epatica possibilmente in *assenza* di *epatopatia* di base. La procedura è infatti invasiva e non priva di possibili complicanze tra cui la più temibile è una grave insufficienza epatica nei pazienti senza un'adeguata riserva funzionale.

Nei pazienti **non cirrotici** con HCC (circa il 5% dei casi in occidente e il 40% dei casi in Asia) la resezione risulta essere la terapia di elezione in quanto è possibile asportare porzioni anche importanti di fegato con rischio minimo di una successiva insufficienza, risultando in una sopravvivenza a 5 anni superiore al 50%. Un'indicazione che sta progressivamente aumentando è quella della resezione in pazienti con HCC e **NAFLD**, quindi non cirrotici; questa tecnica è una buona opzione e il potenziale curativo in questa applicazione sembra più alto che in caso di tumori dovuti ad un'infezione virale <sup>19</sup>. È da sottolineare, tuttavia, che i pazienti con NAFLD e sindrome metabolica presentano con maggiore frequenza comorbidità quali dislipidemie, ipertensione, diabete, obesità, malattie cardiovascolari e respiratorie che possono impattare negativamente la prognosi indipendentemente dalla riuscita della resezione in sé.

Secondo le linee guida della EASL i candidati ideali alla resezione sono pazienti con **tumore solitario, funzione epatica ben conservata** ovvero in classe Child-Pugh A, con bilirubina normale (<1mg/dL) e senza ipertensione portale. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di

fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva. In caso di nodulo singolo piccolo studi hanno evidenziato che la sopravvivenza a 5 anni dall'intervento e raggiunge il 60-70% e la mortalità perioperatoria non supera il 2-3%<sup>20</sup>. Un altro studio ha evidenziato una sopravvivenza fino all'80% nei pazienti con HCC unifocale <2cm sottoposti a resezione<sup>21</sup>.

La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (cioè con un gradiente pressorio porto-epatico superiore a 12mmHg) o clinicamente manifesta (conta piastrinica <100.000/mL, associata a splenomegalia o varici esofagee) sembra associarsi una prognosi peggiore però non preclude la resezione un paziente selezionati<sup>22</sup>.

Le tecniche chirurgiche che possono essere utilizzate sono la resezione parziale, la resezione subsegmentale, segmentale, la resezione di due segmenti, la resezione estesa di due segmenti o la resezione di tre segmenti. Poiché l'epatocarcinoma spesso invade il sistema portale, la chirurgia dovrebbe seguire i margini anatomici del segmento in cui è situato il tumore (se la riserva epatica lo permette) in maniera da eliminare tutto il parenchima vascolarizzato dallo stesso ramo portale e quindi ridurre il rischio successivo di metastasi.

Negli Stati Uniti solo il 5% dei pazienti con HCC sono candidati alla resezione epatica, al contrario questo approccio è più diffuso in Asia, dove il principale fattore di rischio per l'epatocarcinoma è rappresentato dall'HBV ed i pazienti sono più frequentemente giovani e senza cirrosi.

## 8.2 Trapianto di fegato

Il trapianto ortotopico di fegato è considerato la terapia più efficace poiché risolutivo sia per l'epatocarcinoma che per l'epatopatia di base, ed è associato ad un più basso tasso di recidiva rispetto alle altre opzioni terapeutiche che, non curando la patologia sottostante, non agiscono sul principale stimolo alla carcinogenesi.

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti con il trapianto, la scarsità degli organi disponibili impone l'utilizzo di rigidi criteri nella selezione dei pazienti che ne possono beneficiare, in modo da riservare questa opzione terapeutica soltanto a quei pazienti che abbiano effettivamente le migliori caratteristiche per un buon outcome. I criteri più utilizzati in tutto il mondo sono i **criteri di Milano**:

- pazienti con un massimo di *3 noduli* tumorali che misurano tutti *meno di 3 cm*
- pazienti con un *unico nodulo* tumorale di dimensioni *inferiori ai 5 cm*.

La sopravvivenza media a 5 anni di pazienti che, rientrando nei criteri di Milano, vengono sottoposti a trapianto di fegato è del 65-80%<sup>23</sup>; questa è significativamente superiore rispetto alla sopravvivenza di pazienti che eccedono i criteri citati<sup>24,25</sup>.

Nonostante i risultati eccellenti registrati dopo l'introduzione nel 1996, i criteri di Milano determinano una selezione molto severa dei pazienti, escludendo molti di essi dalla possibilità di usufruire di una terapia potenzialmente curativa. Per questa ragione negli anni successivi sono stati proposti numerosi **criteri di Milano "allargati"**. Tra questi, i più utilizzati sono i **criteri UCSF**<sup>26,27</sup> (nodulo singolo  $\leq 6.5$  cm o 2-3 noduli  $\leq 4.5$  cm e diametro totale del tumore  $\leq 8$  cm), gli **Up-to-7 criteria**<sup>28</sup> (somma del diametro nel nodulo più grande (in cm) e del numero totale di noduli  $< 7$ ), **total tumour volume (TTV) criteria + alpha-fetoprotein (AFP)**<sup>29,30</sup> (volume totale del tumore  $< 115\text{cm}^3$  e AFP  $< 400\text{ng/mL}$ ). È da sottolineare, però,

come nessuno di questi criteri abbia però dimostrato una superiorità rispetto ai criteri di Milano, che rimangono comunque i più utilizzati <sup>10</sup>.

Un approccio alternativo per quelle neoplasie che non rientrano nei criteri di Milano è quello del **downstaging**: ovvero il trattamento delle lesioni con tecniche loco-regionali (quali *l'ablazione percutanea*, la *TACE* e negli ultimi anni anche la *TARE*) che possano ridurre le dimensioni della massa neoplastica e far rientrare il paziente nella lista di attesa dei trapianti. L'utilizzo di queste tecniche sta rendendo sempre più chiaro come i pazienti in cui la patologia progredisce nonostante le terapie loco-regionali sono anche quelli in cui c'è un maggior rischio di recidiva post-trapianto.

### 8.3 Terapie ablative

Le tecniche di ablazione rappresentano terapie potenzialmente curative nei pazienti con HCC in stadio precoce non candidabili alla resezione epatica o al trapianto. Queste terapie consistono nell'utilizzo di *calore*, *sostanze chimiche* o *basse temperature* per indurre la morte delle cellule tumorali. Le tecniche che si basano sull'aumento dell'energia termica all'interno del tumore (*termoablazione*) comprendono terapie quali l'ablazione con radiofrequenze (**RFA**), l'ablazione **laser** e l'ablazione con microonde (**MWA**). La *crioterapia* si basa sul raffreddamento del tumore con lo scopo di indurre la necrosi. Le forme di *ablazione chimica* sono infine l'iniezione percutanea di etanolo (**PEI**) e l'iniezione percutanea di acido acetico (**PAI**).

L'HCC è il target ideale per questa tipologia di trattamenti poiché, nella maggior parte dei casi, si tratta di un tumore soffice circondato da una capsula fibrosa la quale permette di

sfruttare l'effetto *oven* nella termoablazione e di delimitare la diffusione dell'agente chimico nel caso dell'ablazione chimica <sup>31</sup>. L'esito di queste tecniche è inversamente proporzionale alle dimensioni del tumore: infatti per lesioni di 2-3 cm si ha una elevata percentuale di successo, ma questa diminuisce significativamente se il diametro tumorale supera i 3 cm.

Nonostante siano disponibili diverse tecniche, attualmente le più utilizzate sono l'ablazione con radiofrequenza (**RFA**) e l'iniezione percutanea di etanolo (**PEI**).

**L'iniezione di etanolo percutaneo (PEI)** fu inizialmente introdotta nei primi anni '90. La tecnica consiste nell'inserimento percutaneo di un piccolo ago forato all'interno del tumore sotto visualizzazione diretta, in genere ecografica. La procedura è semplice da eseguire ed ha pochi effetti negativi sul paziente <sup>32</sup>.

L'iniezione diretta di alcool in piccoli tumori disidrata le cellule ed attiva la cascata coagulativa; tutto ciò porta alla formazione di una cicatrice fibrinosa. L'etanolo va ad agire sulle principali arterie che irrorano il tumore e i vasi subiscono modificazioni che portano all'aggregazione piastrinica e all'ischemia tumorale <sup>33</sup>. Tuttavia, l'ago di piccolo calibro utilizzato per il trattamento percutaneo limita la zona di trattamento; per questo motivo sono necessarie più sessioni per il singolo tumore. Per un ogni HCC, si raccomandano 4–6 trattamenti PEI in poche settimane <sup>34</sup>.

Sebbene i tassi di sopravvivenza a 1 anno possano raggiungere il 96% dopo la terapia con PEI, una selezione appropriata dei pazienti è fondamentale <sup>23</sup>. I criteri di esclusione comprendono una funzione epatica compromessa (classe Child–Pugh C), la presenza di trombosi venosa portale, metastasi extraepatiche e cause di rischio elevato di sanguinamento <sup>33</sup>. Una

volta selezionata accuratamente la popolazione da sottoporre alla procedura, questa ha alcuni vantaggi: il costo complessivo della procedura è basso e la maggior parte dei trattamenti può essere eseguita con la sola anestesia locale <sup>35</sup>.

Altre tecniche ablativo, tra cui l'ablazione con radiofrequenza (RFA), sono state sviluppate successivamente; in particolare la RFA ha mostrato superiorità rispetto alla PEI con tassi di sopravvivenza senza recidiva a 1 e 2 anni rispettivamente del 98% e 96% in RFA vs 83% e 62% in PEI <sup>36</sup>.

**L'ablazione con radiofrequenze (RFA)** utilizza una corrente alternata ad alta frequenza per generare calore attraverso una sonda percutanea; questo viene trasmesso ai tessuti circostanti portando alla necrosi coagulativa degli stessi <sup>37</sup>. Le temperature raggiunte dal tessuto bersaglio sono tra i 60 e 100°C e devono essere mantenute per diversi minuti al fine di garantire la completa necrosi del tumore e del tessuto circostante <sup>38</sup>. Come accennato in precedenza, l'RFA presenta tassi di recidiva locale migliori rispetto alla PEI. Ciò è dovuto in gran parte alla capacità dell'RFA di trattare anche un anello di almeno 0,5–1 cm di tessuto apparentemente sano attorno al HCC per eliminare eventuali foci microscopici di malattia e per ovviare all'incertezza che spesso esiste riguardo alla reale localizzazione dei margini tumorali <sup>39</sup>.

Gli svantaggi di un trattamento con RFA includono limitazioni legate alla dimensione, ustioni della pelle e limitazioni legate alla dissipazione del calore. Con l'aumentare della dimensione del tumore, il tasso di necrosi completa si riduce (61% per HCC 3,1–5,0 cm vs 24% per HCC di dimensioni maggiori di 5,0 cm) <sup>40</sup>. Alcuni studi hanno messo in evidenza come l'utilizzo

della RFA per tumori adiacenti a vasi di grosse dimensioni abbia una minore efficacia rispetto al caso di tumori distanti da vasi maggiori; questo è dovuto ad un effetto di dissipazione del calore da parte di un alto flusso ematico <sup>41</sup>.

Il principale campo di utilizzo delle tecniche ablativo è quello dei pazienti con malattia tumorale in **stadio BCLC 0 (iniziale) ed A (precoce)**; l'altra opzione terapeutica utilizzata in questi due stadi è la resezione chirurgica.

Non è ancora chiaro, allo stato dell'arte, se la resezione chirurgica offra migliori risultati in termini di sopravvivenza rispetto alle tecniche ablativo <sup>42</sup>. È necessario però tenere in conto due informazioni: (1) le tecniche ablativo hanno un minor costo e tempo di ospedalizzazione (2) la resezione offre la possibilità di fare una valutazione del rischio di ricorrenza precoce tramite dati istologici (invasione microvascolare, scarsa differenziazione estensione al di fuori del nodulo), che invece non disponibili con le tecniche ablativo; in caso di un profilo tumorale ad alto rischio si potrebbe prendere in considerazione il trapianto già in questi stadi <sup>43</sup>.

Ad oggi la scelta tra chirurgia e TA in questi pazienti dipende dall' esistenza di eventuali comorbilità, dalla visibilità del nodulo l'ecografia e da considerazioni tecniche (localizzazione del nodulo, sua vicinanza strutture potenzialmente a rischio di danno per esempio diaframma, stomaco, flessura epatica, colecisti e vie biliari).

In generale, le ultime linee guida della AIOM suggeriscono che per **noduli <2cm** la TA è da considerare come terapia di prima scelta in quanto presenta minori comorbilità e minori spese sanitarie, per tumori fra **2 e 3 cm** la scelta fra TA e resezione chirurgica deve essere

valutata multi disciplinarmente caso per caso, mentre per **noduli >3cm** la scelta è da indirizzare verso la resezione poiché le terapie ablative perdono di efficacia all'aumentare del diametro <sup>17</sup>.

#### 8.4 Terapie intra-arteriose

La peculiare vascolarizzazione del fegato ha permesso lo svilupparsi di particolari terapie di tipo intra-arterioso che consentono la somministrazione di farmaci selettivamente all'interno del tumore tramite il sistema dell'arteria epatica, minimizzando gli effetti sul parenchima sano che viene invece irrorato principalmente dal sistema portale.

Queste tecniche comprendono la sola embolizzazione (Transcatheter hepatic Artery Embolization, **TAE**), la chemioembolizzazione (Transcatheter hepatic Artery ChemoEmbolization, **TACE**), la chemioembolizzazione con particelle che liberano chemioterapici (Drug-Eluting Beads, **DEB-TACE**), e la radioembolizzazione trans-arteriosa (**TARE**).

Le terapie intra-arteriose trovano il loro principale campo di applicazione in pazienti in stadio BCLC B (intermedio). Questo stadio include un ampio spettro di pazienti con un grado variabile di insufficienza epatica: vi rientrano soggetti con HCC multifocale, classe Child-Pugh A o B e performance status 0, senza invasione vascolare ed estensione extra epatica del tumore. Per questi pazienti la sopravvivenza media stimata è di 18 mesi <sup>17</sup>. In questo stadio di malattia lo scopo del trattamento, nella maggior parte dei casi, non risulta più essere curativo bensì **palliativo**.

## TACE

È il trattamento più utilizzato nel caso di **HCC non resecabili**. Il paziente ideale da candidare a questa terapia è quello che rientra nello **stadio intermedio** della classificazione BCLC (**BCLC B**).

In genere la TACE viene eseguita in pazienti non candidabili alla chirurgia od a terapie locali per ragioni come un HCC multiplo e bi-lobare, una grave disfunzione epatica, l'età avanzata o comorbidità importanti, ed in cui il tumore è ipervascolarizzato. In pratica viene eseguita in pazienti in classe A o B di Child-Pugh, con tumori multipli, non resecabili, con diametro uguale o maggiore a 3 cm o con quattro o più focolai.

La **tecnica** consiste nel somministrare una miscela di farmaci citotossici (solitamente doxorubicina o epirubicina e cisplatino o miriplatino) mescolati ad un agente oleoso come il Lipiodol, attraverso un catetere arterioso posizionato in arteria epatica, nel principale vaso che irrorava il tumore. Il mezzo oleoso viene captato preferenzialmente dalle cellule tumorali ove si concentra da 3 a 5 volte di più rispetto al parenchima non tumorale, grazie ad una rallentata eliminazione dovuta all'assenza di vasi linfatici e cellule reticolo-endoteliali. Esso ha inoltre un effetto **embolizzante** temporaneo e penetra nei microshunts artero-portali rallentando il wash-out del chemioterapico. Questa tecnica permette di raggiungere una elevata concentrazione del farmaco nella sede tumorale e di aumentarne il tempo di esposizione senza generare effetti tossici sistemici come produrrebbe la somministrazione tradizionale di un chemioterapico. La procedura può essere ripetuta in base alla risposta del tumore.

Gli **effetti collaterali** più comuni di questa procedura sono alterazione degli enzimi epatici (18%), febbre (17%), tossicità ematologica/midollare (13.5%), dolore (11%) e vomito (6%), essendo correlati nella maggior parte dei casi a una sindrome post-embolizzazione. Il tasso di mortalità risulta essere 0.6%<sup>10</sup>.

Nella **selezione** dei pazienti da sottoporre a TACE è necessario tenere conto di diversi parametri: estensione del tumore, severità dell'epatopatia di base e performance status del soggetto. In particolare pazienti con una classe Child-Pugh B con *cirrosi scompensata*, Child-Pugh C, performance status ECOG>2, bilirubinemia >2mg/dL e un tumore con volume >50% del volume totale del fegato hanno un alto rischio di scompenso epatico post trattamento e per questo non dovrebbero essere sottoposti a TACE<sup>44</sup>. Pazienti con insufficienza epatica moderata/severa possono comunque essere trattati se l'embolizzazione viene eseguita segmentalmente ed ha come target un volume di fegato contenuto.

Oltre alle condizioni sopra citate, anche un ostacolo al normale flusso venoso del distretto epatico, come in caso di *trombosi della vena porta o flusso epatofugo*, rappresenta una controindicazione assoluta all'impiego di questa opzione terapeutica.

Nei pazienti esclusi dalla TACE per le ragioni sopracitate, ma non solo, una valida alternativa è rappresentata dall'utilizzo della **TARE**: dato il minimo effetto embolizzante delle microsferi di <sup>90</sup>Y questa può essere utilizzata in sicurezza nei pazienti con trombosi portale mostrando una mediana di sopravvivenza di circa 17 mesi per i pazienti in stadio intermedio e 10-12 mesi per i pazienti in stadio avanzato<sup>10</sup>. La TARE può inoltre essere utilizzata in pazienti con HCC multifocale o di grosse dimensioni.

## TARE

Per la descrizione delle indicazioni, controindicazioni e della procedura si faccia riferimento al capitolo 10: “La radioembolizzazione”.

### 8.5 Terapie sistemiche

Fino a pochi anni fa non esisteva alcuna reale opzione terapeutica per pazienti in **fase avanzata** di malattia (stadio **BCLC C**) data l'estrema resistenza del tumore epatico alle principali soluzioni chemioterapiche e il fatto che l'utilizzo di questi farmaci sia limitato dalla presenza di cirrosi, insufficienza epatica e citopenia conseguente a questa; questa categoria di paziente comprende quelli con sintomi correlati al tumore (ECOG 1-2), invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica (metastasi o diffusione a linfonodi). Nell'arco degli ultimi anni si è aperto un nuovo orizzonte nel trattamento dell'HCC rappresentato dai farmaci molecolari.

In particolare, il primo farmaco studiato per l'HCC è stato il **Sorafenib**. Si tratta di un inibitore della tirosin-chinasi, somministrato per os, con attività contro Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR, recettori c-Kit, recettore serina e treonina chinasi 66. Nel Novembre del 2007 il Sorafenib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) come terapia di prima scelta nell'HCC in fase avanzata <sup>45</sup>. In uno studio multicentrico di fase III, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) <sup>46</sup>, sono stati coinvolti 602 pazienti con HCC in stadio avanzato andando a valutare efficacia e sicurezza del farmaco rispetto al placebo, con modalità doppio cieco. Sono stati testati come end-point primari la sopravvivenza globale e il tempo di progressione dei sintomi, e, come endpoint secondari il tempo di progressione e il tasso di controllo della patologia.

Gli effetti collaterali più comunemente osservati nei pazienti trattati con la molecola sono stati diarrea (11% vs 2%) e rash cutanei (8% vs 1%). I risultati positivi del trial SHARP hanno confermato che la terapia molecolare mirata risulta efficace nei confronti di questo tumore classicamente definito chemioresistenti.

I risultati positivi del Sorafenib hanno aperto le porte, nel tempo, allo studio di altri agenti sistemici i quali non hanno però dato i risultati aspettati. Solo negli ultimi anni sono stati aggiunti altri tre farmaci per il trattamento dello stadio avanzato dell'HCC: Lenvatinib, Cabozantinib e Regorafenib un inibitore di diverse chinasi con meccanismo simile al Sorafenib.

**Lenvatinib** ha dimostrato una non-inferiorità rispetto al Sorafenib ed è raccomandato nella terapia di prima linea per HCC in alternativa a questo. È indicato in pazienti con funzionalità epatica ben conservata (classe Child-Pugh A), buon performance status e con tumori avanzati (BCLC C senza invasione della vena portale principale) o in quei tumori che progrediscono nonostante le terapie loco-regionali o ancora che sono giudicati inadatti ad essere sottoposti a queste. **Regorafenib** è raccomandato come trattamento di seconda linea per i pazienti che sviluppano tolleranza e progrediscono durante la terapia con Sorafenib e con funzione epatica ben conservata (classe Child-Pugh A) e buon performance status. Recentemente, **Cabozantinib** ha dimostrato un beneficio sulla sopravvivenza rispetto al placebo in questo stesso contesto <sup>10</sup>.

## 8.6 Trattamento dello stadio BCLC D

I pazienti in questo stadio hanno un performance status molto alto (ECOG 3-4), che riflette la forte disabilità dovuta al tumore, e/o una insufficienza epatica avanzata (Child-Pugh C). La sopravvivenza di questi si stima sia 3-4 mesi o 11% a un anno e in generale l'unico trattamento indicato è quello **sintomatico**. Fanno eccezione quei pazienti che rientrano nello stadio BCLC D solo per il forte deterioramento della funzione epatica ma che hanno un tumore che rientra nei criteri di Milano, i quali traggono maggiore beneficio dal **trapianto** rispetto al trattamento sintomatico.

## 9 La Radioembolizzazione

### 9.1 *Definizione e generalità sulla procedura*

La **radioembolizzazione**, conosciuta anche come **TARE** (radioembolizzazione trans-arteriosa) o **SIRT** (terapia radiante interna selettiva), è una procedura che consiste nella somministrazione selettiva intra-arteriosa di microparticelle caricate con un radioisotopo, utilizzando un accesso percutaneo. Esistono vari radioisotopi disponibili, tra cui l'ittrio-90 ( $Y^{90}$ ) che attualmente è il più utilizzato, lo I-131 lipiodol, il Rhenium-188 e l'Olmio-166 <sup>48</sup>.

I **primi studi** sull'utilizzo della radioembolizzazione nel trattamento sperimentale dei tumori risalgono agli anni '60, in particolare la radioembolizzazione con  $Y^{90}$  fu segnalata per la prima volta nel 1963 per embolizzare la ghiandola prostatica nei cani; fin dai primi report vengono citati usi clinici nell'ambito di tumori polmonari e ossei <sup>49</sup>.

I risultati di numerosi studi successivi hanno confermato l'efficacia e supportato l'utilizzo delle microsfere di  $Y^{90}$  nel trattamento di tumori epatici primitivi e metastatici, facendo di fatto entrare la TARE nello spettro dei trattamenti utilizzati solo nelle ultime due decadi.

Vari specialisti medici sono coinvolti in momenti diversi nella valutazione e nella gestione dei pazienti sottoposti a radioembolizzazione. La competenza multidisciplinare è essenziale e richiede l'impegno di più figure professionali tra cui quella del gastroenterologo-epatologo, dell'oncologo, del chirurgo, del radiologo, del radiologo interventista, del medico nucleare e del fisico medico; è richiesta, infatti, una stretta collaborazione tra queste diverse figure, necessaria per la corretta selezione, per il trattamento e per il follow up del paziente. Attualmente, il trattamento può essere impiegato per **tumori epatici primitivi (HCC e colangiocarcinoma)** e per il trattamento di **metastasi epatiche** (provenienti nella maggior parte dei casi da tumori del colon-retto ma anche da tumori neuroendocrini, carcinoma della mammella, melanoma dell'uvea e tumori renali).

Alla base della radioembolizzazione risiede un concetto importante: i tumori epatici sviluppano una **vascolarizzazione** che è per la maggior parte di **tipo arterioso**, mentre il parenchima epatico sano è supportato principalmente (per il 70-80%) dal sistema portale. Questo differente pattern di vascolarizzazione è sfruttato dalle terapie loco-regionali trans-arteriose che mirano a somministrare alte dosi di radiazioni all'interno del tumore con il massimo risparmio di parenchima sano circostante.

Una volta raggiunta la microcircolazione tumorale, l' $Y^{90}$  emette **radiazioni  $\beta$**  con una limitata **penetrazione** tissutale (media di circa 2.5mm, massima di 11mm) e con una breve **emivita** (64.2 h); questo permette alla maggior parte delle radiazioni di interessare il tessuto tumorale risparmiando il parenchima circostante.

Grazie a queste caratteristiche è possibile somministrare un'elevata attività radiante all'interno del tumore, superiore a **50 Gy** fino anche a **150 Gy**, ed evitare l'esposizione del tessuto epatico normale a dosi elevate di radiazioni, avendo questo una tolleranza massima di circa 30Gy<sup>49</sup>.

Tutto ciò non è possibile con la *radioterapia epatica esterna* che è invece limitata nella dose per problemi di tossicità ai tessuti adiacenti. Quando, infatti, l'intero fegato viene irradiato dall'esterno con dosi di 43 Gy, più del 50% dei pazienti può sviluppare insufficienza epatica.<sup>50</sup>

Attualmente sono disponibili due tipi di microsferi: le **TheraSphere®**, in vetro, e le **SirSpheres®**, in resina; queste differiscono per dimensione, attività della singola sfera e numero di sfere iniettate.

A differenza di altri trattamenti locoregionali come la TACE, la radioembolizzazione non ha un effetto macroembolizzante: per questa ragione sia i benefici che gli effetti tossici del trattamento dipendono dalle radiazioni rilasciate e non dall'effetto ischemico<sup>51</sup>.

## 9.2 Indicazioni

Sebbene sia entrata nella pratica clinica solo da alcuni anni la radioembolizzazione non è al momento inclusa tra le possibili opzioni terapeutiche di prima linea per il tumore del fegato nelle principali linee guida internazionali quali quella della **EASL**<sup>10</sup> (European Association for the Study of Liver Diseases) e **AASLD** (American Association for the Study of Liver Diseases).

Essa è tuttavia considerata un potenziale approccio terapeutico da altre linee guida. Ad esempio, la Società Europea di Oncologia Medica (**ESMO**) considera la radioembolizzazione un'opzione terapeutica in pazienti con malattia tumorale intraepatica diffusa o in presenza di controindicazioni alla TACE, o ancora come terapia ponte in pazienti in attesa di trapianto o di chirurgia resettiva <sup>52</sup>. Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network <sup>53</sup> (**NCCN**) considerano la radioembolizzazione, insieme alle altre terapie loco-regionali, per quei pazienti con malattia non resecabile per inadeguata riserva epatica, inadeguato performance status, comorbidità, sede ed estensione del tumore.

In base ai dati ad oggi pubblicati, la radioembolizzazione rappresenta una modalità terapeutica promettente in specifiche condizioni, quali:

- Pazienti in stadio intermedio con *controindicazioni* relative *alla TACE* (ad esempio lesioni tumorali di grosse dimensioni)
- Pazienti in cui il *downstaging* permetterebbe un approccio chirurgico radicale (incluso il trapianto)
- Pazienti *in attesa di trapianto epatico* il cui tumore può potenzialmente progredire ed eccedere i criteri di trapiantabilità
- Pazienti in *stadio avanzato* con tumore singolo che invade i rami portal segmentali o lobari
- Pazienti con *progressione* di malattia *dopo TACE* o *Sorafenib*

### 9.3 Procedura

La TARE è una procedura complessa che si compone di diverse fasi:

- Preselezione dei pazienti
- Selezione, che prevede uno studio angiografico diagnostico, con successiva iniezione dei MAA marcati con Tc-99m e acquisizione di immagini SPECT
- Calcolo della dose e ordine del prodotto
- Iniezione terapeutica delle microsfere con Y90
- Follow up

#### 9.3.1 Preselezione dei pazienti

Il trattamento dell'epatocarcinoma con questa tecnica locoregionale necessita di un consenso multidisciplinare in cui le decisioni terapeutiche vengano condivise, considerando le condizioni cliniche generali del paziente, la funzionalità epatica, l'estensione e localizzazione di malattia e la presenza di possibili controindicazioni tecniche.

In particolare, prima di effettuare la procedura della radioembolizzazione è necessario tenere in considerazione:

- Parametri clinici come il **performance status** secondo l'ECOG
- **Esami di laboratorio** che comprendono: funzione epatica, funzione renale, coagulazione, marker tumorali
- **Stadiazione radiologica del tumore**: localizzazione, numero di noduli, dimensione, presenza di invasione macrovascolare e metastasi extraepatiche.

Non esiste un consenso universale su quali siano le controindicazioni della TARE però in generale si considerano **controindicazioni assolute**<sup>54</sup>:

- La presenza di ascite non trattabile, insufficienza epatica clinicamente rilevante, o l'alterazione marcata di indici di sintesi e stasi (generalmente considerati come bilirubinemia >2mg/dL e albuminemia <3g/dL)
- ECOG performance status >2
- Metastasi extraepatiche clinicamente rilevanti
- Gravidanza
- L'Impossibilità di portare a termine la procedura senza causare una embolizzazione non target del tratto gastrointestinale che non può essere risolta con tecniche di embolizzazione preventiva
- Una percentuale di shunt epato-polmonare (LSF) che genera una dose ai polmoni maggiore 30 Gy in un'unica somministrazione (causando polmoniti da radiazioni).

Le ultime due condizioni sono verificate durante la fase di selezione del paziente.

Sono invece **controindicazioni relative**<sup>54</sup>:

- Coagulopatia non correggibile
- Allergia importante al MdC
- Alterata funzione renale, tale da non poter somministrare il MdC
- Aumento modesto della bilirubinemia
- Ascite clinicamente significativa

### 9.3.2 Selezione

Questa fase consta di una **angiografia** definita “diagnostica” che permette una mappatura dettagliata dell’anatomia vascolare al fine di identificare l’origine della vascolarizzazione del tumore, identificare ed eventualmente embolizzare vasi che potrebbero portare ad un deposito delle microsferi al di fuori del tumore, quantificare il LSF e, infine, identificare il sito più adatto per la futura iniezione delle microsferi caricate con Y90.

Solitamente viene preferito l’approccio femorale, in quanto gravato da minor rischio di complicanze, ma può essere utilizzato anche l’approccio brachiale. Dopo una accurata disinfezione della cute, si procede con la puntura dell’arteria e il posizionamento di un introduttore; mediante un catetere da 4 o 5 Fr (curve Cobra o Simmons) si esegue l’angiografia per lo studio dell’aorta addominale e dell’arteria mesenterica superiore, per verificare la presenza di arterie epatiche accessorie o afferenze anomale (es arteria frenica, arteria surrenale etc..). Si ottiene anche una fase venosa per valutare lo stato e la pervietà della vena porta. Viene poi cateterizzato il tronco celiaco per valutare l’arteria epatica comune e propria; è fondamentale ottenere immagini angiografiche selettive dell’arteria epatica destra e sinistra. Altri vasi arteriosi da valutare sono la gastrica destra, la gastroduodenale, la falciiforme, la sopraduodenale, la retroduodenale, la frenica inferiore, l’accessoria gastrica sinistra e la esofagea inferiore.

La scelta di effettuare o meno l’**embolizzazione profilattica** di arterie extraepatiche (in genere l’arteria gastroduodenale e l’arteria gastrica destra) è di fatto lasciata al singolo operatore in quanto non vi è un consenso universale. Nelle esperienze iniziali veniva consigliata di routine, in quelli più recenti non si esegue necessariamente ma si lascia a discrezione

dell'operatore in base alle circostanze. In molti casi si è però osservato che l'embolizzazione delle due arterie citate porta alla formazione di vasi collaterali nel tempo che intercorre tra le due fasi principali della procedura ovvero quelle dello studio angiografico e dell'infusione delle microsferi; è da sottolineare inoltre questi vasi neoformati sono spesso difficili da embolizzare.

Il consenso per l'embolizzazione dell'arteria cistica non è ancora stato stabilito. Se l'arteria cistica origina in modo distale rispetto al sito di iniezione pianificato, è stata descritta l'embolizzazione prossimale dell'arteria cistica al momento della somministrazione dell'ittrio-90, di solito con spugna di fibrina o spirali. Data la rarità della colecistite indotta da radiazioni (<2%) la maggior parte dei casi viene gestito in modo conservativo, e molti istituti scelgono di non embolizzare l'arteria cistica. Le anomalie vascolari devono essere identificate e la relazione di queste varianti con i tumori deve essere determinata in modo che tutto il volume del tumore venga trattato. Questi vasi dovrebbero essere riconosciuti e studiati, lasciando l'eventuale embolizzazione a discrezione dell'operatore.

Invece della angiografia a sottrazione digitale standard è stato proposto di utilizzare la **C-arm cone beam CT angiography** durante lo svolgimento della procedura; questa metodica permette di visualizzare meglio la neoplasia e la sua vascolarizzazione e di guidare, durante la procedura, il corretto posizionamento del microcatetere a livello dell'arteria che irrori il tumore. Attualmente non è però possibile inserire questa metodica nelle linee guida/come obbligatoria in quanto non sempre disponibile nelle strutture ospedaliere.

Una volta effettuata l'angiografia diagnostica, un microcatetere coassiale 3Fr viene posizionato nel sito di infusione prescelto e vengono iniettati all'incirca 200 MBq di **macroaggregati di albumina (MAA)** marcati con **tecnezio-99m**. Poiché le dimensioni dei  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (10-60  $\mu\text{m}$ ) sono simili a quelle delle microsfele, si presume che la distribuzione di queste sia pressoché identica, permettendo così di prevedere la distribuzione delle microsfele al momento del successivo trattamento.

Uno degli obiettivi principali dello studio con i  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA è quello di verificare la presenza e quantificare un eventuale shunt epato-polmonare (LSF – lung shunt fraction); infatti una delle caratteristiche della vascolarizzazione dell'HCC è la presenza di shunt artero-venosi che, bypassando il letto capillare, possono determinare un passaggio diretto di microsfele a livello polmonare con rischio di una **polmonite radio-indotta**. La distribuzione dei MAA può mettere in evidenza anche un'eventuale distribuzione al tratto gastrointestinale non evidenziata all'angiografia che pone il rischio di una **enterite radio-indotta**.

Dopo l'infusione dei  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, il paziente entro un'ora effettua una SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). In base delle acquisizioni scintigrafiche lo shunt epato-polmonare viene calcolato secondo la formula <sup>55,56</sup>:

$$LSF = \frac{\text{assorbimento polmonare totale}}{(\text{assorbimento polmonare} + \text{assorbimento epatico})}$$

Nei pazienti in cui la frazione di shunt epato-polmonare sia superiore al 10% della dose iniettata o in cui la dose polmonare superi valori di 30 Gy per singola somministrazione e 50 Gy cumulativi il rischio di polmonite radio-indotta aumenta.

In passato era auspicata una riduzione dell'attività radiante dal 20% al 40% se la LSF eccedeva il 10% del totale, e la radioembolizzazione era controindicata se la LSF era superiore al 20%. Attualmente, siccome la riduzione dell'attività radiante comporta anche la somministrazione di una dose ridotta al tumore, si pensa che sia necessario utilizzare un'altra tecnica qualora lo shunt sia >15% a meno che la dose polmonare non superi il valore di 30 Gy per ogni trattamento <sup>57</sup>.

### 9.3.3 Calcolo della dose

La quantità di ittrio-90 da somministrare è determinata in modo specifico per ogni singolo paziente e il calcolo differisce tra i dispositivi **TheraSphere®** e **Sir-Spheres®**.

#### ***TheraSphere®***

La dose raccomandata da somministrare al tessuto tumorale è tra gli 80 Gy e i 150 Gy. L'attività radiante necessaria (misurata in gigabecquerels – Gbq) per veicolare la dose raccomandata può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Attività radiante (GBq)} = \frac{[\text{dose richiesta (Gy)}] \times [\text{massa del fegato (kg)}]}{50}$$

Il volume e la corrispondente massa del fegato vengono determinate utilizzando la TC. Per determinare la reale dose (in Gy) veicolata al fegato con l'iniezione si utilizza invece la seguente formula:

$$\text{Dose (Gy)} = \frac{50 \times [\text{attività radiante (GBq)}] \times [1 - \text{LSF}]}{[\text{massa del fegato (kg)}]}$$

Dove LSF è la frazione di radioattività che si localizza nei polmoni, misurata preventivamente tramite lo studio con <sup>99m</sup>Tc-MAA. È da notare come la dosimetria per TheraSphere® sia

indipendente dalla massa tumorale ma dipenda dalla massa del tessuto epatico target dell'infusione <sup>55</sup>.

### ***Sir-Spheres®***

Esistono due metodi per calcolare l'attività come raccomandato dal produttore:

- Il *metodo BSA* utilizza la formula fornita dal produttore per calcolare l'attività da impiantare. Questa formula richiede l'altezza, il peso e la percentuale del fegato del paziente che viene sostituito dal tumore come calcolato dalla TAC.

$$\text{Attività iniettata (GBq)} = (BSA - 0.2 + (\% \text{ di massa tumorale} / 100))$$

Dove BSA è la superficie corporea (m<sup>2</sup>) e la % di massa tumorale è la percentuale di fegato coinvolta dal tumore. È necessario quindi calcolare il volume epatico e il volume del tumore. La formula si riferisce ad un'infusione a tutto il fegato per cui andrà corretta nel caso di un'infusione limitata ad esempio ad un solo lobo <sup>56</sup>.

- Il *modello di partizione* si basa sul modello MIRD e prevede l'impianto della massima attività possibile sul tumore mantenendo dosi di radiazioni accettabili ai tessuti radiosensibili, come polmone e fegato sano. Questo metodo può essere utilizzato solo laddove la massa o le masse tumorali siano localizzate come aree distinte all'interno del fegato e delineate come "volumi di interesse" su uno studio SPECT-CT.

#### **9.3.4 Iniezione delle sfere**

La data del trattamento viene stabilita a priori anche per permettere di ordinare la dose precedentemente calcolata e **non** dovrebbe avvenire **oltre 3-4 settimane** dall'angiografia

diagnostica in quanto tempi maggiori possono permettere una riorganizzazione della vascolarizzazione con variazioni rispetto a quanto visto nelle immagini precedentemente acquisite. A tale proposito, prima di procedere con l'iniezione delle microsfere, si effettua una nuova angiografia per sottrazione per escludere la rivascolarizzazione di vasi precedentemente embolizzati o la presenza di nuovi vasi con flusso epatofugo.

L'iniezione viene effettuata in sala angiografica: si esegue il cateterismo selettivo dell'arteria epatica posizionando il microcatetere coassiale 3Fr nella sede di infusione precedentemente utilizzata per lo studio con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

È necessario che la **velocità di infusione** mimici la velocità del flusso in arteria, in quanto un flusso di iniezione superiore al flusso nel vaso, può causare un reflusso delle microsfere e una somministrazione ad aree non target. Questa velocità può essere stimata mediante l'iniezione di mezzo di contrasto prima dell'infusione.

Le **tecniche di infusione** dei due tipi di sfere differiscono, **Sir-Spheres®** infatti necessita di un monitoraggio fluoroscopico poiché, visto il numero e le dimensioni maggiori delle particelle è più facile raggiungere la saturazione del vaso e la stasi; si infondono quindi, in modo alternato, mezzo di contrasto e **Sir-Spheres®** con attenzione a non farli entrare in contatto. Questo permette all'operatore di monitorare adeguatamente l'iniezione e verificare che non sia raggiunta la saturazione vascolare. L'infusione per Sir-Spheres viene interrotta quando l'intera dose è stata iniettata o quando viene raggiunta la stasi all'interno del vaso; la durata dell'iniezione può raggiungere i 30-40 minuti.

Per le **TheraSphere®** invece non è necessario un monitoraggio fluoroscopico e l'infusione può procedere senza preoccupazione per la stasi vascolare. Un'infusione tipica di **TheraSphere®** richiede circa cinque minuti <sup>49</sup>.

Le principali differenze tra i due tipi di sfere sono riassunte nella Tabella 8

Durante l'infusione l'operatore deve evitare ogni contatto con il catetere di infusione potendo risultare in una esposizione focale ad alte dosi di radiazioni.

Al termine del processo di infusione, si procede alla rimozione del catetere e dell'introduttore e si chiude l'accesso vascolare arterioso mediante un sistema di emostasi; entro 30h la distribuzione delle microsfele deve essere controllata tramite l'acquisizione di un'immagine PET.

<i>Caratteristica</i>	<i>Sir-Spheres®</i>	<i>TheraSphere®</i>
<b>Isotopo</b>	<sup>90</sup> Y	<sup>90</sup> Y
<b>Vita media</b>	64.2 h	64.2 h
<b>Materiale</b>	Resina	Vetro
<b>Diametro (µm)</b>	20-60	20-30
<b>Attività per sfera (Bq)</b>	50	2500
<b>Sfere per 3 GBq</b>	40-80 x 10 <sup>6</sup>	1.2 x 10 <sup>6</sup>
<b>Effetto embolico</b>	Lieve	Nulla
<b>Iniezione di mdc</b>	Durante l'infusione	No

*Tabella 8 - Caratteristiche delle microsfele in commercio*

## 9.4 Complicanze

La radioembolizzazione è una procedura sicura e comporta minore tossicità rispetto alla chemioembolizzazione<sup>58 59</sup>; nonostante questo può presentare diversi effetti avversi che possono essere il risultato di (a) una dose tossica di radiazioni al parenchima epatico sano, (b) una dose tossica a tessuti extraepatici, (c) effetti avversi legati alla procedura angiografica (dissezione di vasi, complicanze del sito di accesso, ad esempio ematomi), (d) effetti avversi sistemici<sup>54</sup>.

Una complicanza si definisce **maggiore** quando determina una morbidità importante e disabilità tale da aumentare il livello di cure necessarie oppure risulti in un ricovero ospedaliero. Tutte le altre complicanze sono considerate **minori**.

### ➤ *Complicanze epatiche*

Comprendono la malattia epatica radio-indotta (REILD), fibrosi epatica con ipertensione portale, ascesso epatico, bilioma intraepatico, infarto epatico.

- **Malattia epatica radio-indotta (REILD, radio-induced liver disease):** è definita come un peggioramento della funzione epatica rispetto allo stato pretrattamento in assenza di una progressione del tumore. Questa si manifesta con segni e sintomi (es. peggioramento dell'ascite, ittero, astenia) e con alterazioni biochimiche di laboratorio (es. aumento dei valori di bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina).

Si verifica generalmente tra le 4 e le 8 settimane dopo il trattamento. Ha un'incidenza tra 0-4% ed è il risultato dell'esposizione del parenchima sano ad alte dosi di radiazioni.

La tossicità epatica è raramente così severa da determinare una significativa morbilità e mortalità.

Sono stati identificati come fattori di rischio l'età avanzata del paziente, il trattamento dell'intero fegato in un singolo trattamento ed elevati valori di bilirubina pre-trattamento.

- **Fibrosi epatica:** può verificarsi da mesi fino ad anni dopo il trattamento e si manifesta con ipertensione portale. È da rilevare però che questo fenomeno ha poco frequentemente una rilevanza clinica e alterazioni rilevanti dal punto di vista clinico, come una conta piastrinica  $<100.000/\text{mm}^3$  o sanguinamento di varici, sono rare.
- **Ascesso epatico:** è un effetto avverso comune a tutte le terapie intra-arteriose compresa la TARE; l'incidenza è però relativamente bassa, probabilmente grazie al minimo effetto embolico delle microsferi con  $^{90}\text{Y}$ .
- **Complicanze biliari:** l'incidenza è inferiore al 10%. Potrebbero essere causate dall'effetto microembolizzante della terapia e da un danno radioindotto sulle strutture biliari. La maggior parte delle complicanze biliari non si manifesta clinicamente. Meno del 2% dei pazienti trattati ha richiesto interventi per la tossicità sulle vie biliari, ad esempio colecistectomie, drenaggi di bilomi e ascessi. È descritta anche una colangite radio-indotta che in alcuni casi può necessitare di una colecistectomia d'urgenza.

➤ *Complicanza extra-epatiche*

- **Sindrome post radioembolizzazione (PRS, post radioembolization syndrome):** si manifesta con astenia, nausea, vomito, anoressia, febbre e dolori addominali. Generalmente non è tanto grave da richiedere l'ospedalizzazione. I sintomi sono molto meno evidenti rispetto a quelli osservati dopo altre terapie emboliche, quali la chemioembolizzazione

(TACE). Data la mancanza di embolizzazione macroscopica da parte delle microsferi, le manifestazioni cliniche potrebbero essere causate dall'irradiazione interna e dalla microembolizzazione. Non sono riportate differenze significative in termini di incidenza di PRS tra TheraSphere® e Sir-Spheres®. L'incidenza di PRS varia dal 20 al 55%, essendo l'effetto avverso più frequente. Un follow-up del paziente a due settimane è raccomandato per verificare la presenza di tale sintomatologia.

- **Complicanze gastrointestinali:** un'attenta pianificazione tramite angiografica diagnostica, con identificazione ed eventuale embolizzazione di arterie extraepatiche possibili sedi di reflusso di microparticelle, permette di ridurre l'incidenza di complicanze gastrointestinali a meno del 5%.

La presenza di vasi collaterali non riconosciuti determina una distribuzione ectopica delle microsferi alle pareti del tratto gastrointestinale con possibili *ulcere gastrointestinali, pancreatiti, irritazioni cutanee e irradiazione di altri organi non target*. Le conseguenze di ulcere gastrointestinali in questo setting sono potenzialmente severe e possono compromettere il trattamento dell'epatocarcinoma.

- **Polmonite radio-indotta:** si manifesta come una disfunzione respiratoria di tipo restrittivo. L'incidenza è <1% se vengono usati i modelli dosimetrici standard per quantificare la frazione di shunt al polmone (LSF). L'utilizzo dei <sup>99m</sup>Tc-MAA è, in quest'ottica, essenziale per calcolare lo shunt polmonare che se superiore al 20% rappresenta un criterio di esclusione dal trattamento. È raccomandato che la dose che giunge ai polmoni sia inferiore a 30 Gy per trattamento e 50 Gy come dose cumulativa di più trattamenti.

### ➤ *Prevenzione e trattamento delle complicanze*

Un'attenta pianificazione e selezione dei pazienti adatti a ricevere il trattamento è la migliore strategia preventiva. È comunemente accettato l'utilizzo profilattico di **inibitori di pompa protonica** per prevenire complicanze gastrointestinali (iniziando una settimana prima della TARE e continuando per 4 settimane) insieme all'eventuale uso di **antiemetici** (per esempio ondansetron) e **analgesici** (per esempio meperidina) durante la procedura; in rari casi si ricorre all'utilizzo di **corticosteroidi** al fine di prevenire l'insorgenza della sindrome post radioembolizzazione. Nonostante questo, in alcuni casi non è possibile prevenire gli effetti avversi: il trattamento in questo caso è prevalentemente di tipo **conservativo**.

Adverse Event	Reported Rate (%)	Suggested Threshold (%)
Radiation-induced liver disease	1-4	5
Biloma requiring percutaneous drainage	< 1	2
Abscess with functional sphincter of Oddi	< 1	2
Postembolization syndrome requiring extended stay or readmission	1-2	4
GI ulceration	0-5	3
Radiation-induced skin injury	< 1	4
Radiation-induced cholecystitis	2	5
Radiation pneumonitis	< 1	1
Radiation-induced pulmonary fibrosis	< 1	1
Iatrogenic dissection preventing treatment	1	5
Death within 30 d	0-2	4

Tabella 9 - Effetti avversi della TARE

### 9.5 *Follow up e valutazione della risposta radiologica*

Gli effetti della radioembolizzazione possono essere osservati basandosi principalmente su variazioni dei **markers tumorali**, e dei **reperti radiologici**; a questi parametri si aggiunge poi una **risposta clinica** con possibile palliazione del dolore, riduzione dell'astenia ecc...<sup>54</sup>

Nell'ambito dell'HCC, i markers tumorali, in particolare **α-fetoproteina**, sono generalmente aspecifici. Se da un lato la riduzione rispetto ai livelli pre-trattamento dell'α-fetoproteina

può essere indicativa di una buona risposta al trattamento, il suo incremento è un parametro spesso aspecifico in quanto può essere determinato non solo da un'eventuale progressione tumorale, ma anche da fenomeni litici, infettivi o più in generale da variazioni nella funzione epatica.

Il parametro radiologico diventa pertanto fondamentale per valutare la risposta al trattamento e guidare le successive scelte terapeutiche. Quando possibile, la metodica radiologica utilizzata per acquisire immagini del tumore (es. CT, MRI..) dovrebbe essere costante durante tutto il percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up.

Al fine di uniformare e standardizzare i criteri radiologici per la valutazione dei tumori solidi, nel 2000 sono stati introdotti i Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (criteri **RECIST**)<sup>60</sup> riconoscendo il ruolo centrale dell'imaging nella valutazione della risposta; questi criteri sono stati poi modificati nel 2009 e chiamati criteri **RECIST 1.1**<sup>61</sup>: la principale modifica consta nel aver ridotto il numero di lesioni da selezionare come lesioni target ad un massimo di due lesioni per organo e cinque lesioni in totale.

La caratteristica comune a questi due criteri di valutazione della risposta al trattamento di un tumore solido è il fatto di prendere in considerazione esclusivamente dati riguardanti la dimensione dei noduli tumorali; questi dati possono però portare ad una **sottovalutazione della risposta** al trattamento, in particolare alla TARE, in caso di HCC. Le *dimensioni* della

lesione sottoposta alla procedura possono infatti *ridursi*, rimanere *stabili* e persino *aumentare* poiché questa induce la trasformazione del tessuto tumorale in tessuto necrotico o fibrotico.

La risposta al trattamento dovrebbe quindi prendere in considerazione, oltre ai criteri standard, che valutano la riduzione delle dimensioni del nodulo, altri reperti quali la necrosi tumorale, la riduzione della vascolarizzazione, la riduzione dell'uptake di 18-FDG alla PET e il cambiamento nell'intensità del segnale di diffusione alla risonanza magnetica <sup>62</sup>.

Per questa ragione più recentemente l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ha proposto un'ulteriore modifica dei criteri RECIST che tiene in considerazione i cambiamenti della captazione del mezzo di contrasto in fase arteriosa, i così detti criteri RECIST modificati (**mRECIST**) <sup>63</sup>. Lo scopo di questi nuovi criteri è di misurare esclusivamente la **porzione vitale** del tumore e non l'intero tessuto che si è parzialmente necrotizzato e non è più, di conseguenza, vitale. Studi successivi hanno dimostrato che la risposta completa secondo i criteri mRECIST correla con la sopravvivenza e che può essere utilizzata di preferenza ai criteri RECIST <sup>64,65</sup>.

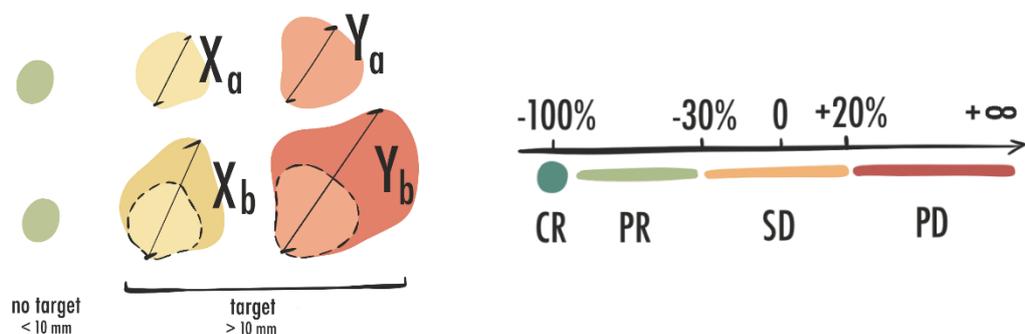
La valutazione della risposta comprende, come per i RECIST, la valutazione di **lesioni target**, **lesioni non-target** e di **nuove lesioni**. Le lesioni tumorali vengono quindi classificate in:

- *Misurabili*: lesioni che possono essere misurate in almeno una dimensione e perciò con diametro  $\geq 1$  cm.
- *Non misurabili*: tutte le altre lesioni

Le misurazioni secondo i criteri mRECIST possono essere applicate solo a lesioni cosiddette **tipiche** (cioè con wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva). Al contrario, per le lesioni **atipiche** non captanti, così come per qualsiasi lesione neoplastica extra-epatica, dovrebbe prevalere la misura del diametro più lungo del tumore, come previsto dai criteri RECIST convenzionali.

La risposta del tumore al trattamento è così classificata:

- **Risposta completa** (complete response, **CR**): scomparsa di qualsiasi enhancement arterioso intra-tumorale in tutte le lesioni target.
- **Risposta parziale** (partial response, **PR**): riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle lesioni target vitali.
- **Progressione di malattia** (progressive disease, **PD**): aumento di almeno il 20% della somma dei diametri delle lesioni target vitali, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri delle lesioni vitali all'inizio del trattamento, oppure comparsa di nuove lesioni.
- **Malattia stabile** (stable disease, **SD**): qualsiasi caso non qualificabile come PR o PD.



Le differenze tra i criteri RECIST e mRECIST sono riassunte nella Tabella 10

Assessment of Target Lesion Response: Conventional RECIST and mRECIST Assessment for HCC Following the AASLD-JNCI Guideline	
RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Tabella 10 - Criteri RECIS ed mRECIST

Una problematica tuttora aperta e per cui non esiste un consenso universale è rappresentata dalla tempistica più adeguata a valutare la risposta al trattamento. Sebbene le prime variazioni dimensionali possano essere osservate già dopo un mese, è opinione comune la necessità di **aspettare almeno 3 mesi** prima di poter stimare l'effettiva risposta terapeutica

62.

## 9.6 Risultati

Nonostante le prime esperienze di radioembolizzazione intra-arteriosa per HCC risalgano ormai ad oltre 20 anni fa, solo nell'ultimo decennio questa opzione terapeutica è entrata nella pratica clinica. A discapito però del suo uso clinico, la **TARE non** trova ancora spazio

tra i **trattamenti di prima linea** nelle principali linee guida internazionali quali quelle della Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL) <sup>10</sup> o della American Society of Clinical Oncology. L'interesse verso questa terapia e i promettenti risultati iniziali di vari studi stanno però aprendo diverse prospettive con un possibile impiego in prima linea della radioembolizzazione nel trattamento dell'HCC.

Attualmente studi di coorte che riportano outcome a lungo termine riferiscono una sopravvivenza media **dai 16.9 mesi ai 17.2 mesi** per pazienti sottoposti a TARE con **stadio intermedio** di malattia (**BCLC B**) e di **10 – 12 mesi** per pazienti in stadio **avanzato (BCLC C)** con invasione della vena porta <sup>66 67 68</sup>. La **risposta obiettiva** (objective response) varia dal 35% al 50% <sup>66 68</sup>; circa il 20% dei pazienti presenta **tossicità epatica** legata al trattamento e la **mortalità** è del 3% <sup>66</sup>.

Vista la grande versatilità della TARE, il suo impiego è stato valutato ed è attualmente in studio in tutti gli stadi della malattia.

- **La TARE nello stadio iniziale (BCLC A)**

I pazienti nello stadio BCLC A sono potenzialmente candidati per trattamenti curativi quali il trapianto, la resezione chirurgica e l'ablazione percutanea. Questi trattamenti possono però presentare alcune limitazioni, in particolare la scarsità di donatori d'organo e le lunghe liste d'attesa pongono il paziente a rischio di progressione della malattia con conseguente ritiro dalla lista di attesa. In questi pazienti sono state storicamente utilizzate l'ablazione

percutanea e la TACE per evitare la progressione (**bridging** al **trapianto**) ma più recentemente la TARE è stata proposta quale valida alternativa. In una coorte di 20 pazienti *Tohme et al.* hanno riportato che tutti e 14 i pazienti che inizialmente rispondevano ai criteri di Milano per il trapianto di fegato sono stati mantenuti all'interno dei suddetti criteri con l'utilizzo della radioembolizzazione <sup>69</sup>.

Anche l'ablazione percutanea presenta alcuni limiti, in particolare la vicinanza del tumore a strutture vitali quali il diaframma, la vena porta, la vena cava e la colecisti può rappresentare una controindicazione alla procedura in quanto comporta eccessivi rischi. In questa classe di pazienti è stato proposto l'utilizzo della radioembolizzazione per effettuare una "**RE segmentectomia**": pazienti che ricevono dosi di radiazioni calcolate per l'infusione lobare concentrate all'interno di un vaso segmentale spesso dimostrano **atrofia** quasi completa del segmento trattato al follow-up <sup>70</sup>.

▪ **La TARE nello stadio intermedio (BCLC B)**

I pazienti che rientrano in questa categoria sono una popolazione molto eterogenea; nelle linee guida della European Association for the Study of the Liver (EASL) la terapia di elezione per questi è rappresentata dalla chemioembolizzazione (TACE).

La TACE presenta però alcune **controindicazioni** relative ed assolute che possono precludere il suo utilizzo (per l'elenco esteso delle controindicazioni si veda il capitolo 6 -Trattamento); in particolare nei pazienti che presentano **trombosi della vena porta**, la TARE può essere una valida alternativa alla TACE in quanto la trombosi non è una controindicazione assoluta alla terapia <sup>71</sup>.

Nonostante l'assenza, ad oggi, di studi randomizzati prospettici che confrontano direttamente la chemioembolizzazione e la radioembolizzazione, diversi studi retrospettivi hanno dimostrato come la TARE abbia una ridotta tossicità, una migliore qualità di vita, minore tempo di ospedalizzazione e un aumento del TTP (time-to-progression) (in particolare 13.3 mesi versus 9.4 mesi) rispetto alla TACE. La sopravvivenza risulta però essere equivalente tra le due procedure <sup>59,72</sup>.

Anche in quest'ottica, la TARE potrebbe essere una valida alternativa all'utilizzo della TACE per pazienti in stadio BCLC B.

▪ **La TARE come strategia per il "downstaging"**

Nell'ampia popolazione dei pazienti in stadio intermedio, esiste un sottogruppo per il quale è possibile tentare la **riduzione dimensionale** del tumore in modo da riportare il paziente all'interno dei criteri di trapiantabilità (quelli più comunemente usati, ma non i soli, sono i cosiddetti Criteri di Milano) o reseccabilità (il così detto "downstaging"). Per questo scopo sono stati utilizzati diversi trattamenti tra cui l'ablazione percutanea, la chemioembolizzazione e la radioembolizzazione. Per quanto riguarda la TARE, sebbene siano necessari studi più grandi, sono diversi gli studi che supportano il suo utilizzo con questo scopo <sup>72,73,74</sup>; in particolare uno studio retrospettivo ha confrontato l'utilizzo della TARE con quello della TACE al fine di ottenere un downstaging pre-trapianto riportando che la percentuale di successo maggiore con l'uso della TARE (58% vs 31%) <sup>72</sup>.

▪ **La TARE nello stadio avanzato (BCLC C)**

Per questi pazienti il trattamento di prima scelta è la terapia sistemica con Sorafenib; questo permette una sopravvivenza media di circa 11 mesi <sup>40</sup>. Esistono diversi studi che comparano l'efficacia della TARE e del trattamento con Sorafenib; i due RCT più recenti, il trial **SIRveNIB** <sup>75</sup> e il trial **SARAH** <sup>76</sup>, riportano tassi di sopravvivenza sovrapponibili nei due gruppi di pazienti con una riduzione degli effetti avversi legati al trattamento e un aumento del TTP (time-to-progression) nel gruppo trattato con TARE. Questo dato potrebbe indicare un'alternativa valida al trattamento con Sorafenib in pazienti con HCC in stadio avanzato, in particolare per quelli che presentano una tossicità legata al trattamento sistemico che porta alla sospensione di questo; sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare il dato.

In un recente studio *Sarpel U. et al* <sup>77</sup> ha confrontato, nei pazienti con HCC in stadio avanzato, l'utilizzo di Sorafenib da solo con Sorafenib associato a terapie locoregionali (TARE e TACE) riportando un beneficio nella sopravvivenza nel gruppo trattato con la combinazione di terapie (247 giorni vs 143 giorni). Il risultato del trial, di tipo retrospettivo, potrebbe indurre una futura sperimentazione di tipo prospettico per valutare più approfonditamente il ruolo dell'associazione tra Sorafenib e terapie locoregionali di in pazienti con HCC avanzato.

## 10 Esperienza personale

La procedura della radioembolizzazione con  $^{90}\text{Y}$  (TARE) è effettuata presso l'Ospedale Policlinico San Martino da più di dieci anni. I pazienti target sono portatori sia di tumori epatici primitivi (HCC in larga parte, colangiocarcinoma in minor misura) sia di lesioni epatiche metastatiche provenienti, nella maggior parte dei casi, da tumori del colon-retto sebbene quest'ultimo gruppo sia negli anni sempre meno numeroso.

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare i risultati ottenuti da questa terapia nei pazienti affetti da carcinoma epatocellulare (HCC) in termini di sopravvivenza, funzione epatica, risposta radiologica del tumore e comparsa di effetti collaterali maggiori.

### 10.1 Casistica

Il periodo preso in considerazione ai fini di questa tesi è stato quello tra Aprile 2014 e Gennaio 2020: 54 pazienti sono stati sottoposti a TARE in questo arco di tempo; tra questi 27 sono stati presi in considerazione per lo studio, ovvero esclusivamente quelli trattati per tumore primitivo del fegato.

L'età media dei pazienti analizzati è stata di **65 anni**; i **maschi** hanno rappresentato l'**81%** del totale mentre le **femmine** sono risultate essere 5 su 27 (**19%**). Tutti i soggetti presi in considerazione nello studio presentavano un quadro di **cirrosi**; per 4 pazienti non è stato possibile, per mancanza di dati, risalire all'eziologia di questa; nel resto dei soggetti il singolo fattore eziologico più frequente è stato identificato nell'*infezione da HCV* (45%), seguito dal consumo di *alcol* (41%).

Per quanto concerne la **funzione epatica** sono stati presi in considerazione i valori di albuminemia, creatininemia, bilirubinemia ed INR nel momento precedente la TARE, ad un mese, tre mesi e sei mesi. I dati precedenti alla TARE erano disponibili per tutti e 27 i pazienti mentre per i momenti successivi non è stato possibile ricavare tutti i dati, sia per mancanza di dati sia per un eventuale decesso del paziente.

I dati riguardanti la funzionalità epatica sono stati utilizzati per calcolare il punteggio **MELD** e la classe **Child-Pugh** sempre nel momento antecedente alla TARE, ad uno, tre e sei mesi.

La media del punteggio MELD dei pazienti sottoposti a TARE è stata di 8.8 (range 7-14), la mediana 8; ventisei pazienti rientravano nella classe A della classificazione Child-Pugh mentre un solo paziente è stato considerato in classe B.

Quando disponibile, è stata valutato anche il valore di **alfa-feto proteina**: nei 19 pazienti selezionati per essere sottoposti a TARE in cui è stata misurata è risultata essere mediamente 2032,5 ng/mL (range 1,72-30.780,0).

Sette pazienti avevano ricevuto almeno un **trattamento precedente** alla radioembolizzazione; nella maggior parte dei casi questo è stato rappresentato dalla TACE. Per sei pazienti non è stato possibile ricostruire la presenza di un trattamento precedente, mentre nel resto dei casi (14/27) la TARE era il primo trattamento proposto al paziente.

Un solo paziente era portatore di TIPS ed un solo paziente è stato trattato per recidiva di HCC dopo trapianto ortotopico di fegato.

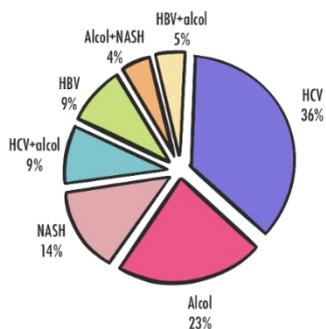
Tredici (48%) dei pazienti analizzati presentavano un certo grado di **trombosi portale** (di origine neoplastica o non neoplastica).

I pazienti sono stati seguiti per una media di 13 mesi (range 1 -48 mesi).

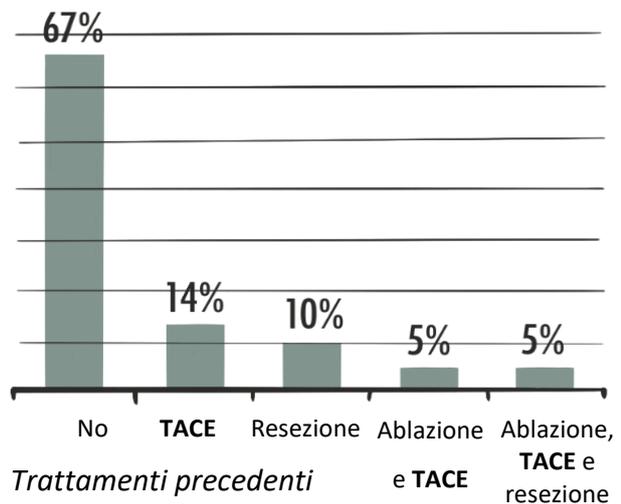
I dati clinico-demografici riferiti ai pazienti sottoposti a TARE sono riassunti nella *tabella 11*.

<b>N° pazienti</b>	<b>27</b>	
<b>Età (aa)</b>	65 (44-86)	
<b>Maschi/femmine</b>	22/5	81%/21%
<b>Cirrosi</b>	100%	
<i>HCV</i>	8	30%
<i>HCV+alcol</i>	2	7%
<i>Alcol</i>	5	19%
<i>Alcol+NASH</i>	1	4%
<i>HBV</i>	2	7%
<i>HBV+alcol</i>	1	4%
<i>NASH</i>	3	11%
<i>Non disponibile</i>	5	19%
<b>Child-Pugh (A/B)</b>	26/1	
<b>MELD</b>		
<i>Media</i>	8,8	
<i>Mediana</i>	8	
<b>Alfa-feto proteina media (ng/mL)</b>	2032,5	
<b>Trattamento/i precedenti/e</b>		
<i>Nessuno</i>	14	52%
<i>Dato non disponibile</i>	6	22%
<i>Si</i>	7	26%
<i>Ablazione e TACE</i>	1	4%
<i>Ablazione, TACE e resezione</i>	1	4%
<i>Resezione</i>	2	7%
<i>TACE</i>	3	11%
<b>Trombosi portale (neoplastica e non)</b>		
<i>Si</i>	13	48%
<i>No</i>	14	52%
<b>Estensione tumorale</b>		
<i>N° noduli</i>		
1	10	42%
2-3	6	25%
> 3	8	33%
<i>Diametro del nodulo maggiore</i>	61mm (27-96)	
<i>Unilobare/bilobare</i>	21/5	81%/19%
<b>Durata media del follow-up (mesi)</b>	13 (1-48)	

Tabella 11 - Dati clinici-demografici dei pazienti sottoposti a TARE



Eziologia della cirrosi



## 10.2 Metodi

### 10.2.1 Valutazione clinica

I pazienti sono stati seguiti dal punto di vista clinico in 4 momenti: prima dell'esecuzione della procedura, ad un mese, tre mesi e 6 mesi. Sono stati presi in considerazione i già citati esami ematochimici (albuminemia, bilirubinemia, creatinina, INR e alfa-feto proteina), il punteggio MELD e la classe Child-Pugh. Sono stati inoltre valutati dal punto di vista della comparsa di ascite e trombosi portale eventualmente non presente prima della TARE.

	<b>Pre-TARE</b>	<b>1 mese</b>	<b>3 mesi</b>	<b>6 mesi</b>
<b>PD</b> (malattia progressiva)	8,0	11,0	12,0	18,0
<b>PR</b> (risposta parziale)	7,8	8,0	9,3	8,4
<b>SD</b> (malattia stabile)	8,8	8,8	8,7	12,3
<b>CR</b> (risposta completa)	7,5	6,0	7,0	7,0
<b>Totale complessivo</b>	<b>8,1</b>	<b>8,4</b>	<b>9,2</b>	<b>11,2</b>

*Tabella 12 - Andamento del punteggio MELD*

Le **complicanze maggiori** legate alla procedura sono state tre (due complicanze epatiche ed una complicanza extra-epatica): un ascesso epatico conseguente all'esecuzione di TARE ed embolizzazione contemporaneamente, un caso di REILD con successivo scompenso epatico e comparsa di ascite ed infine un ematoma come complicanza del sito di accesso femorale. La comparsa di PRS (sindrome post-radioembolizzazione) non è stata valutata per la difficile interpretazione dei dati analizzati retrospettivamente.

### 10.2.2 Valutazione radiologica

Ai fini della valutazione radiologica sono stati considerati pazienti che avessero effettuato una TC con mezzo di contrasto e.v. nei tre mesi precedenti alla TARE, ad un mese e a sei mesi dalla procedura; dei 27 pazienti valutati clinicamente, 13 rispettavano questi criteri. Per 7 dei pazienti esclusi dal follow up radiologico non è stato possibile risalire al motivo della mancata esecuzione della TC a 6 mesi; per 5 pazienti il motivo del drop-out è stato il decesso; un paziente è stato escluso dallo studio in quanto ha eseguito, prima dei sei mesi, una chemioembolizzazione trans-arteriosa; infine due pazienti sono stati esclusi in quanto alla data di Luglio 2020 non erano trascorsi i sei mesi di follow-up.

Morte	3
Morte (non certa)	2
Non trascorsi 6 mesi	2
Sconosciuto	7
TACE a 5 mesi	1
<b>Totale complessivo</b>	<b>15</b>

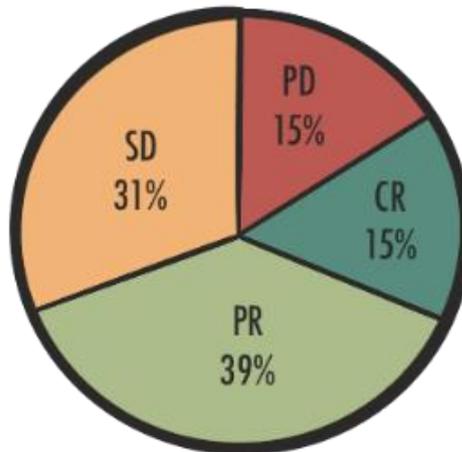
*Motivi del drop-out*

La TC ad un mese è stata utilizzata per la valutazione delle complicanze legate alla procedura in quanto poco significativa dal punto di vista della risposta tumorale alla terapia.

Ciascuna TC antecedente alla TARE è stata analizzata misurando il diametro maggiore del nodulo più grande captante mezzo di contrasto. Questa dimensione è stata comparata con la stessa dimensione riferita alla TC effettuata a sei mesi; la differenza tra le due misure è stata espressa in percentuale e riferita alle quattro classi di risposta dei criteri **mRECIST** (RC – risposta completa, PR – risposta parziale, SD – malattia stabile, PD – malattia progressiva).

### 10.3 Risultati

Considerando la risposta complessiva a 6 mesi secondo i criteri mRECIST, sono stati osservati 2 (15%) casi di risposta completa, 5 (38%) casi di risposta parziale, 4 (31%) casi di stabilità di malattia e 2 (15%) casi di progressione tumorale.



*Risposta secondo i criteri mRECIST*

L'età media non è risultata significativamente diversa tra i diversi gruppi di risposta radiologica; l'età è stata considerata quindi non rilevante al fine di predire la risposta tumorale alla TARE.

Il genere non ha mostrato una significativa correlazione con la risposta alla terapia.

Tra i pazienti con follow-up a 6 mesi il 62% (8/13) non presentava **trombosi portale**; tra questi nessuno ha avuto una progressione di malattia durante il follow-up; il 25% inoltre è stato classificato come risposta completa. Il restante 38% (5/13) presentava invece una trombosi della vena porta (di origine neoplastica o non neoplastica); all'interno di questo

gruppo, le due classi più rappresentate sono state quelle della progressione di malattia (PD) e della malattia stabile (SD), entrambe quantificate come il 40% del totale.

È noto come per pazienti caratterizzati dalla presenza di trombosi portale con buon compenso epatico (classe Child-Pugh A / B) i trattamenti disponibili sono minori rispetto a pazienti che non presentano trombosi; in particolare questa condizione rappresenta una controindicazione assoluta all'esecuzione della TACE.

I nostri risultati, in accordo con quanto sostiene la letteratura, suggeriscono come l'outcome radiologico dei pazienti con trombosi sia in generale peggiore rispetto a quello dei pazienti con vena porta pervia. Questo fatto è rispecchiato d'altronde dal punto di vista clinico da una diversa sopravvivenza media nei due gruppi pari a 20,6 mesi nei pazienti con vena porta pervia e a 15,5 mesi nei pazienti con trombosi; tuttavia, vista l'assenza di possibili trattamenti alternativi, la TARE può essere un valido presidio terapeutico in questi pazienti.

Trombosi portale	PD	PR	SD	CR
No	0%	38% (3)	38% (3)	25% (2)
Si	40% (2)	40% (2)	20% (1)	0%
<b>Totale complessivo</b>	<b>15% (2)</b>	<b>38% (5)</b>	<b>31% (4)</b>	<b>15% (2)</b>



Il **punteggio MELD** calcolato prima della procedura non è significativamente diverso nei quattro gruppi; questo suggerisce che, nel nostro gruppo di pazienti, non sia stato utile nell'individuare pazienti che avrebbero avuto una migliore risposta dal punto di vista radiologico.

Il punteggio MELD a 6 mesi dalla procedura in chi è progredito dal punto di vista radiologico è invece significativamente peggiore rispetto a chi è rimasto stabile o ha risposto parzialmente; questo suggerisce l'esistenza di una correlazione tra l'andamento della malattia tumorale trattata con TARE e quello della malattia epatica di base.

È da notare inoltre come i pazienti che hanno avuto una risposta completa alla TARE hanno mantenuto, nei 6 mesi di follow, un punteggio MELD pressoché stabile, ovvero non hanno avuto un peggioramento del compenso epatico.

In due soli pazienti si è osservata, a 3 mesi dalla procedura, la comparsa di **ascite**.

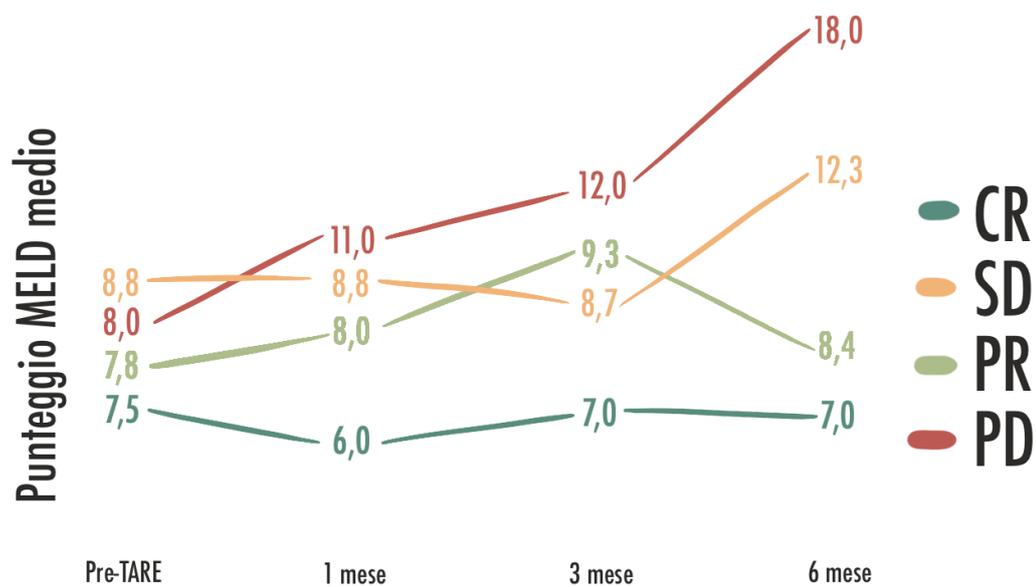


Tabella 13 - Andamento del punteggio MELD

I dati sulla **sopravvivenza** sono risultati di difficile reperibilità. Tra i pazienti sottoposta a TARE dall'aprile 2014 al giugno 2020 ed inclusi nello studio, 16 sono in vita mentre 11 sono deceduti. Per 8 degli 11 pazienti deceduti è stato possibile risalire con certezza alla data del decesso. In questo gruppo la sopravvivenza media è stata di **11,4 mesi** (range 4,4 – 31,0); la mediana è risultata pari a 6,4 mesi. Per i restanti 3 pazienti deceduti, si è valutato il tempo intercorso tra la TARE e l'ultimo dato clinico o strumentale disponibile: la media è stata di 4,4 mesi (range 2,3 – 8,2).

Tra i pazienti non deceduti la lunghezza media del follow-up, alla data del 01/07/2020, è di **24,1 mesi** (range 4,4 – 48,1).

La sopravvivenza media totale, con l'esclusione dei tre pazienti la cui data di decesso non è certa, è pari a **18,6 mesi**.

#### 10.4 Conclusioni

La nostra esperienza, in accordo con i dati della letteratura, conferma la sicurezza del trattamento della radioembolizzazione epatica in pazienti con HCC e la sua efficacia in termini di controllo locale di malattia; essa può rappresentare una valida opzione terapeutica in pazienti in stadio iniziale o intermedio di malattia con controindicazioni o non rispondenti alla TACE e non candidabili alla chirurgia. L'importanza di questa opzione terapeutica risulta massima nei pazienti con trombosi della vena porta: fino all'introduzione della TARE nella pratica clinica avvenuta non più di due decenni fa, l'assenza di trattamenti disponibili per questi soggetti obbligava il clinico ad un controllo esclusivo dei sintomi e non della malattia tumorale offrendo il cosiddetto best supportive care (BSC). La TARE rappresenta ad oggi un

valido strumento per trattare questa classe di pazienti essendo gravata da poche complicanze e permettendo una sopravvivenza media sicuramente migliore trattamento sintomatico.

## 11 Bibliografia

1. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(1):1-17. doi:10.1016/j.soc.2014.09.001
2. Raccomandazioni multisocietarie italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione clinica integrata del paziente con epatocarcinoma.
3. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250-261. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.025
4. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586. doi:10.1002/hep.28785
5. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-755.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.05.057
6. Bucci L, Garuti F, Lenzi B, et al. The evolutionary scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int*. 2017;37(2):259-270. doi:10.1111/liv.13204

7. Romanò L, Paladini S, Zanetti AR. Twenty Years of Universal Vaccination Against Hepatitis B in Italy: Achievements and Challenges. *J Public Health Res.* 2012;1(2):126-129. doi:10.4081/jphr.2012.e18
8. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_4829\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf). Accessed March 17, 2020.
9. Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, et al. EXCESS MORTALITY IN PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH LONG-TERM PEGINTERFERON. *Hepatology Baltim Md.* 2011;53(4):1100-1108. doi:10.1002/hep.24169
10. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
11. Kolly P, Dufour J-F. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with NASH. *Diagnostics.* 2016;6(2):22. doi:10.3390/diagnostics6020022
12. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, et al. Factors That Affect Efficacy of Ultrasound Surveillance for Early Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1927-1933.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.025
13. Nowicki TK, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma - A Pictorial Essay. *Curr Med Imaging Rev.* 2017;13(2):140-153. doi:10.2174/1573405612666160720123748

14. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993;328(25):1797–1801. doi:10.1056/NEJM199306243282501. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199306243282501?articleTools=true>. Accessed March 17, 2020.
15. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51(4):1274-1283. doi:10.1002/hep.23485
16. Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110-122. doi:10.1055/s-2008-1040325
17. LINEE GUIDA EPATOCARCINOMA. AIOM. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-epato-carcinoma-2019/>. Published October 25, 2019. Accessed February 11, 2020.
18. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-338. doi:10.1055/s-2007-1007122
19. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *BJS Br J Surg.* 2013;100(1):113-121. doi:10.1002/bjs.8963
20. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44(6):1543-1554. doi:10.1002/hep.21415

21. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: Results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57(4):1426-1435. doi:10.1002/hep.25832
22. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1908-1916. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.091
23. 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*. 1996;334(11):693-700. doi:10.1056/NEJM199603143341104
24. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11-e22. doi:10.1016/S1470-2045(11)70175-9
25. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17(S2):S44-S57. doi:10.1002/lt.22365
26. Venook AP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1993;18(1):218-219. doi:10.1002/hep.1840180132
27. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2587-2596. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01965.x

28. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43. doi:10.1016/S1470-2045(08)70284-5
29. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-feto-protein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology.* 2015;62(1):158-165. doi:10.1002/hep.27787
30. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology.* 2009;49(3):832-838. doi:10.1002/hep.22693
31. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321437/>. Accessed March 20, 2020.
32. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. :5.
33. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough. *RadioGraphics.* 2000;20(1):9-27. doi:10.1148/radiographics.20.1.g00ja019
34. Bailey CW, Sydnor MK. Current State of Tumor Ablation Therapies. *Dig Dis Sci.* 2019;64(4):951-958. doi:10.1007/s10620-019-05514-9

35. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, et al. Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Current Status. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8):S204-S213. doi:10.1016/j.jvir.2009.11.025
36. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, et al. Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection. *Radiology*. 2003;228(1):235-240. doi:10.1148/radiol.2281020718
37. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*. 1990;25(3):267-270. doi:10.1097/00004424-199003000-00011
38. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(2):323-331. doi:10.2214/ajr.174.2.1740323
39. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology*. 2000;217(3):633-646. doi:10.1148/radiology.217.3.r00dc26633
40. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*. 2000;214(3):761-768. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr02761
41. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg*. 1998;227(4):559-565. doi:10.1097/00000658-199804000-00018

42. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(3). doi:10.1002/14651858.CD011650.pub2
43. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(10):1294-1300. doi:10.1002/lt.20202
44. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(3):334-343. doi:10.1007/s00270-015-1208-y
45. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4293-4300. doi:10.1200/JCO.2005.01.3441
46. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>. doi:10.1056/NEJMoa0708857
47. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45(2). doi:10.1111/hepr.12464
48. Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Riaz A, Mulcahy MF, Salem R. Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(4):294-302. doi:10.1016/j.semradonc.2011.05.004

49. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G, Helmberger T, Jakobs TF. Standards of Practice in Transarterial Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):613-622. doi:10.1007/s00270-013-0600-8
50. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol*. 2002;53(4):810-821. doi:10.1016/S0360-3016(02)02846-8
51. Sacco R, Conte C, Tumino E, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:25-29. doi:10.2147/JHC.S50359
52. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv238-iv255. doi:10.1093/annonc/mdy308
53. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf). Accessed March 17, 2020.
54. Padia SA, Lewandowski RJ, Johnson GE, et al. Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(1):1-15. doi:10.1016/j.jvir.2016.09.024
55. TheraSphere-Package-Insert\_USA\_Rev-14.pdf.
56. ssl-us-14-sir-spheres-microspheres-ifu-us.pdf.

57. Wehrenberg-Klee E, Gandhi RT, Ganguli S. Patient Selection and Clinical Outcomes of Y90 in Hepatocellular Carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019;22(2):70-73. doi:10.1053/j.tvir.2019.02.006
58. Lance C, McLennan G, Obuchowski N, et al. Comparative Analysis of the Safety and Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization and Yttrium-90 Radioembolization in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(12):1697-1705. doi:10.1016/j.jvir.2011.08.013
59. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.049
60. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-216. doi:10.1093/jnci/92.3.205
61. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
62. Spina JC, Hume I, Pelaez A, Peralta O, Quadrelli M, Garcia Monaco R. Expected and Unexpected Imaging Findings after <sup>90</sup>Y Transarterial Radioembolization for Liver Tumors. *RadioGraphics*. 2019;39(2):578-595. doi:10.1148/rg.2019180095

63. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(01):052-060. doi:10.1055/s-0030-1247132
64. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol.* 2011;55(6):1309-1316. doi:10.1016/j.jhep.2011.03.007
65. Seyal AR, Gonzalez-Guindalini FD, Arslanoglu A, et al. Reproducibility of mRECIST in assessing response to transarterial radioembolization therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;62(4):1111-1121. doi:10.1002/hep.27915
66. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138(1):52-64. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.006
67. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-878. doi:10.1002/hep.24451
68. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52(5):1741-1749. doi:10.1002/hep.23944
69. Tohme S, Sukato D, Chen H-W, et al. Yttrium-90 Radioembolization as a Bridge to Liver Transplantation: A Single-Institution Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(11):1632-1638. doi:10.1016/j.jvir.2013.07.026

70. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation Segmentectomy: A Novel Approach to Increase Safety and Efficacy of Radioembolization. *Int J Radiat Oncol*. 2011;79(1):163-171. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.062
71. Sacco R. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(21):6518. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6518
72. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging for Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Versus Radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1920-1928. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x
73. Kulik LM, Atassi B, Holsbeeck L van, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere®) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006;94(7):572-586. doi:10.1002/jso.20609
74. Iñarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2012;38(7):594-601. doi:10.1016/j.ejso.2012.02.189
75. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-1921. doi:10.1200/JCO.2017.76.0892
76. Vilgrain V, Bouattour M, Sibert A, et al. GS-012 - SARA: a randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90

microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;66(1, Supplement):S85-S86. doi:10.1016/S0168-8278(17)30436-1

77. Sarpel U, Spivack JH, Berger Y, et al. The effect of locoregional therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *HPB.* 2016;18(5):411-418. doi:10.1016/j.hpb.2016.02.007

78. 2019\_Numeri\_Cancro-operatori-web.pdf. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019\\_Numeri\\_Cancro-operatori-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf). Accessed February 18, 2020.