

## **EPATOCARCINOMA**

[vedi anche appendice D](#)

Nel paziente con ECA o con cirrosi in follow-up annuale o semestrale (l'UOC di Malattie Infettive aderisce ai programmi CLIP), l'evidenza in ecotomografia di una (o più) formazione nodulare deve indurre sospetto diagnostico di epatocarcinoma (HCC). L'associazione di immagine nodulare in un contesto cirrotico con AFP > 400 ng/ml fa porre diagnosi di certezza. A questo punto occorrerà una stadiazione preliminare con esame TC spirale trifasica per lo studio accurato della vascolarizzazione della lesione individuata ed allo scopo di evidenziare altre impregnazioni focali patologiche. L'esame anatomo-patologico mediante indagine FNAC o FNAB andrà eseguito solo in caso di risultato dubbio all'imaging o in caso di discordanza tra le metodiche ovvero in pazienti con problematiche oncologiche contestuali a partenza da altri distretti.

Le opzioni terapeutiche andranno individuate in relazione all'età biologica, all'indice di CHILD, all'esito della stadiazione funzionale e morfologica, all'identificazione di fattori predittivi di risposta (presenza di varici, pregresso sanguinamento, sede numero e dimensione delle lesioni, carattere infiltrativo o espansivo, invasione vascolare o biliare, trombosi neoplastica del sistema portale).

Le opzioni praticabili saranno:

TRAPIANTO: lesione singola purchè non > 5cm o multiple (non più di 3) e di dimensioni non > 3cm se il paziente ha < 55 anni biologici.

*Al riguardo si specifica che la UOC di Malattie Infettive è stata individuata sin dal 1994 come Centro di Riferimento Provinciale per la selezione dei pazienti*

*da proporre per l'inserimento in lista d'attesa di trapianto epatico e si occupa del follow-up dei pazienti sia nel pre che nel post-trapianto.*

**CHIRURGIA:** analoghi criteri del trapianto, quando esso non sia possibile ; in caso di lesioni multiple le stesse devono essere monolobari. Tale opzione è percorribile nella nostra Azienda, grazie alla Chirurgia Generale.

## **LINEE GUIDA AL TRATTAMENTO CHIRURGICO**

(a cura di D. Di Palma e P.D. Ceccarelli, UOC di Chirurgia Generale, AO G. RUMMO)

Ogni paziente con HCC deve essere in prima istanza valutato per un trattamento chirurgico resettivo. La chirurgia è infatti l'unico trattamento assieme al trapianto che fornisce speranze di cura. Il problema è che pochi sono in realtà i pazienti candidabili per una resezione chirurgica del tumore. Il fegato è un organo del tutto peculiare che presenta, in condizioni normali la capacità di rigenerare dopo la rimozione chirurgica di una sua parte sino a raggiungere nuovamente il suo volume originario. In effetti, quando ad esempio i chirurghi hanno bisogno di asportare delle metastasi su fegato sano o quando vengono trattati chirurgicamente i rari tumori primitivi del fegato insorti sempre su fegato sano, la percentuale di fegato asportabile con successo e restituzione alla normalità del fegato può raggiungere l' 80% con una mortalità operatoria inferiore al 5%.

La situazione è in realtà totalmente diversa nei pazienti, che sono *la stragrande maggioranza (>90%) nei quali il tumore insorge come complicanza della cirrosi epatica. In questo caso il fegato ha in larga misura perso la sua capacità rigenerativa e la percentuale di fegato asportabile è, di conseguenza assai inferiore. Sempre in questa situazione, complicanze post-operatorie anche gravi insorgono con percentuale assai rilevante. Tra queste*

scompenso ascitico (con edemi declivi), disturbi emocoagulativi con quadri di coagulazione assai deficitaria, insorgenza di encefalopatia epatica, con disturbi della coscienza anche gravi, e talvolta sanguinamento da varici esofagee, la cui entità può essere aggravata dall'intervento chirurgico.

Queste complicanze possono esitare, in una percentuale di casi che varia tra il 2 e il 10%, a seconda dell'esperienza del centro chirurgico e dei criteri di inclusione dei pazienti, in mortalità perioperatoria.

Questa situazione fa sì che il paziente da candidare ad intervento resettivo per HCC su cirrosi debba essere accuratamente selezionato.

Le indicazioni attuali sono:

- paziente di età inferiore ai 65 anni (criterio tuttavia non assoluto; andrà tenuta in considerazione soprattutto l'età biologica del paziente più che quella anagrafica);
- nodo singolo inferiore ai 5 cm in posizione chirurgicamente aggredibile o due nodi se vicini (nello stesso segmento di fegato) e in posizione sempre periferica;
- cirrosi epatica compensata e cioè in assenza di ascite poco trattabile, encefalopatia, turbe gravi della sintesi epatica e cioè nella situazione così detta di Child A, secondo la classificazione di Child-Pugh; deve comunque essere valutata la funzione epatica;
  - deve anche essere presa in considerazione, come detto, l'eventuale ipertensione portale associata. Pazienti con varici esofagee a rischio, di grosse dimensioni (F2-F3), potranno essere trattati in modo profilattico, mediante sclerosi o legatura, prima dell'intervento chirurgico di resezione.

Tra le controindicazioni devono essere elencate:

- la presenza di trombosi portale, che di solito in questi pazienti è di natura neoplastica, anche se alcuni chirurghi operano anche se la trombosi è molto

periferica e il tratto interessato dalla trombosi rientra nella porzione di fegato da resecare;

- la presenza di metastasi a distanza, peraltro assai rare clinicamente nel paziente con HCC.

I tipi di intervento chirurgico che possono essere eseguiti sono :

- Epatectomia dx
- Epatectomia sx
- Epatectomie allargate al quarto
- Segmentectomie
- Bi / Trisegmentectomie
- Wedge Resection

In ogni caso dovrà esserci almeno 1 cm di fegato "sano" tra la trancia di sezione ed il tumore. Sono attualmente eseguiti anche interventi per via laparoscopica, soprattutto per tumori del fegato sinistro (da alcuni Autori definite "Gold Standard"), o lesioni superficiali di segmenti anteriori.

In tutti i casi nei quali non si verificano le condizioni di cui sopra, sarà opportuno pensare ad un diverso tipo di trattamento

**PEI:** tutti i tipi di lesioni in qualsiasi numero e senza limite di età; in caso di lesioni >5 cm la procedura andrà effettuata in one-shot con sedazione anestesiológica sino all'introduzione di una quantità di alcool non >60 ml complessivi . In questo caso il trattamento andrà sempre preceduto da accurata valutazione EGDS ed eventualmente ecoendoscopica per escludere varici esofagee a rischio di rottura /sanguinamento e di varici periesofagee . La procedura PEI necessita di studio preliminare mediante ecoangiografia perfusionale con SonoVue (CEUS) se l'HCC si è comportato in TC (in fase di staging-detection) come una lesione TIPICA (ipervascolare); la stessa CEUS

andrà ripetuta alla fine del trattamento, eventualmente in sala INTERVENTISTICA-anestesiologica, per valutare l'entità della necrosi indotta. Ulteriore TC spirale sarà eseguita ad 1 mese dal trattamento e quindi ogni 6 mesi alternando l'indagine con CEUS (anch'essa semestrale). In caso di PEI tradizionale, da preferirsi per volumi di alcool inferiori a 20 ml (e per lesioni ultrasmall <2cm), le sedute andranno programmate in corso di ricovero in day-hospital in funzione degli effetti dolorosi del trattamento. La procedura si considererà completa dopo verifica favorevole allo studio CFM integrato da valutazione CEUS. Anche in questo caso è da prevedere controllo TC dopo 1 mese dalla fine del trattamento e quindi follow-up ogni 6 mesi con alternanza della ecografia con CFM e CEUS. L'esame ecoangiografico andrà eseguito anch'esso durante il regime di DH che consentirà di effettuare l'intero following del paziente con HCC trattato.

**PLA:** procedura termoablattiva che utilizza l'energia luminosa di una fonte laser al neodimio-YAG introdotta attraverso aghi sottili inseriti nella lesione da ablare (fino a n.4 aghi da 21 G) per un totale di 5400 joule di calore erogato con potenza da 5w per ciascuna fibra inserita e per un numero massimo di due-tre passaggi nella lesione per ogni seduta ablattiva. La procedura necessita di sedazione anestesiologica e quindi va eseguita in regime di ricovero ordinario. La sua effettuazione richiede personale particolarmente addestrato al funzionamento e alla manutenzione della strumentazione.

La verifica di quantità della necrosi indotta andrà valutata a 24-48h mediante analisi con CFM e CEUS: in caso di persistenza di tessuto attivo così determinata si programmerà nuova seduta di completamento con PLA ovvero PEI di rifinimento. A termine del trattamento (eventualmente in due o tre sedute) il paziente effettuerà TC spirale di controllo entro 1 mese (utilizzando la dimissione protetta) ed in caso di necrosi >90% eseguirà

controlli semestrali alternati con CEUS e TC. In caso di persistenza di tessuto attivo si programmerà nuova seduta PLA (complessivamente non più di 3) o di PEI, cui faranno seguito le verifiche di necrosi precedentemente descritte ed il follow-up. In caso di ulteriore persistenza si considererà la procedura fallita ed il paziente andrà avviato a trattamento con altra tecnica termoablattiva (RFA) o con TACE.

**RFA:** la metodica viene praticata anche nella nostra UOC presso la SSD di Ecografia Diagnostica ed Interventistica. La sua utilità soprattutto nella variante con ago freddo è indubbia, in particolare per il trattamento delle lesioni metastatiche epatiche e per l'HCC small. Anzi la recente letteratura accredita il trattamento con radiofrequenza come trattamento di prima scelta dell'epatocarcinoma. La variante con ago espandibile ad uncini consentirebbe anche la termoablazione di lesioni maggiori con una unica inserzione ottenendo riduzione dei costi nei materiali e tempi di degenza. La procedura viene eseguita con sedazione anestesiológica e prevede pertanto il ricovero del paziente in regime ordinario. Questi pazienti seguiranno lo stesso percorso del paziente assegnato al trattamento con laserterapia.

**TACE:** lesione singola o multipla con interessamento di <40% del parenchima, CHILD <B9, assenza di trombosi della vena porta, età compatibile per esecuzione di arteriografia, fallimento delle procedure di PEI e termoablative. La metodica è disponibile anche nella nostra AO (Radiologia Vascolare).

#### **CRITERI DI ESCLUSIONE DEI TRATTAMENTI LOCOREGIONALI:**

Invasione tronculare e divisionale della vena porta di tipo neoplastico (trattamento PEI in caso di trombosi neoplastica segmentale tronculare dello stesso trombo), invasione neoplastica delle vene sovraepatiche e della via

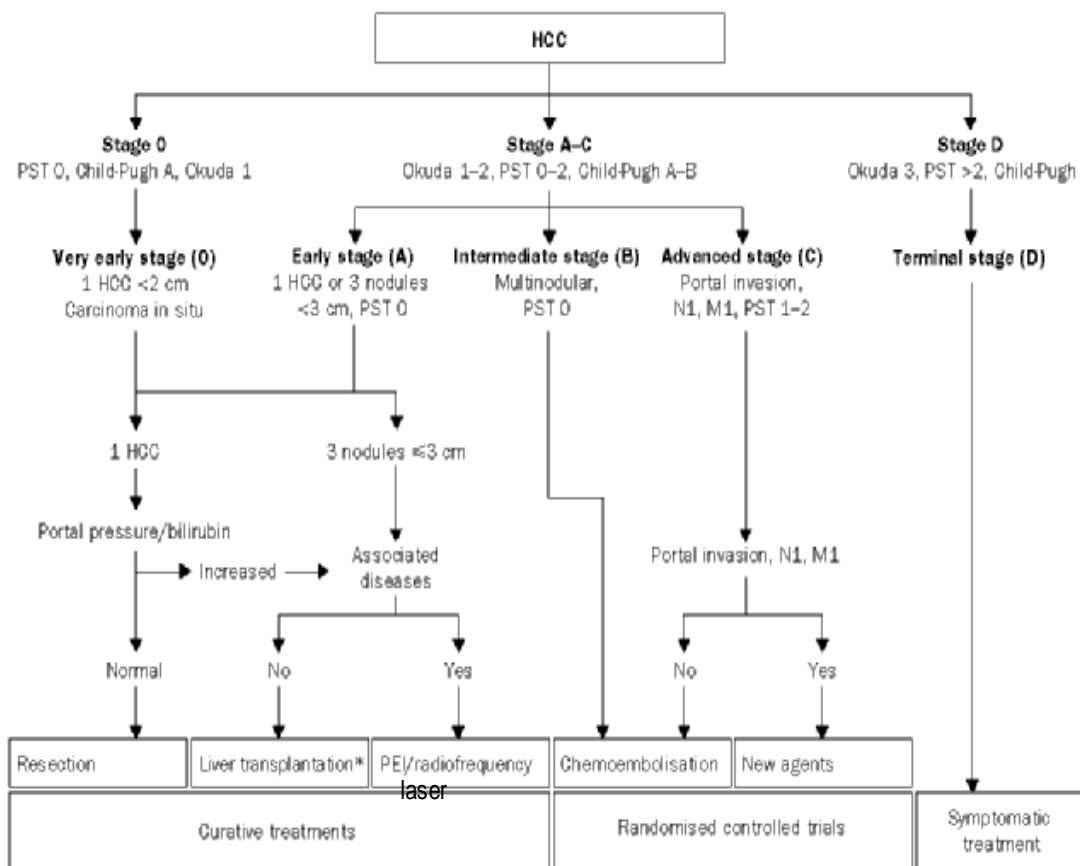
biliare principale; invasione di >40% del parenchima epatico; presenza di metastasi extraepatiche non trattabili efficacemente.

Per il paziente che nel periodo di attesa in lista trapianto dovesse sviluppare HCC ovvero che viene avviato alla lista per cirrosi con HCC secondo i criteri di Milano, si offrirà l'opzione di trattamento locoregionale "a ponte", mediante PEI o RFA d'intesa con il Centro di Riferimento Trapiantologico.

Lo schema in basso è un adattamento da quello a pag. 1218 dello studio di Bruix and Sherman, HEPATOLOGY, Vol. 42, No. 5, 2005, 1208-36:

AASLD Practice Guidelines, Management of Hepatocellular Carcinoma

<https://www.aasld.org/eweb/DynamicPage.aspx?Site=AASLD3&webcode=Endstage> (disponibile in pdf).



**Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule**

PST=performance status test. N=nodules. M=metastases. PEI=percutaneous ethanol injection. \*Cadaveric liver transplantation or living donor liver transplantation. Modified from references 54 and 40 with permission from The American Association for the Study of Liver Diseases.