

Terapie percutanee interstiziali dei tumori primitivi e secondari del fegato



Ann. Ital. Chir., LXX, 2, 1999

G. TORZILLI, T. LIVRAGHI*, N. OLIVARI

Ospedale Maggiore di Lodi
Divisione di Chirurgia Generale
*Presidio Ospedaliero di Vimercate
Servizio di Radiologia

Introduzione

I progressi dell'imaging e conseguentemente della radiologia interventistica hanno dato grosso impulso allo sviluppo di nuove terapie nei vari settori della pratica clinica e le terapie interstiziali dei tumori epatici primitivi e secondari ne sono uno degli esempi paradigmatici.

Nel caso del carcinoma epatocellulare (HCC) le terapie ablative interstiziali percutanee riconoscono il loro razionale nella frequente associazione di HCC con una pregressa infezione da HBV o HCV (1, 2) che, permettendo l'identificazione di categorie a rischio da sottoporre a screening ecografico, ha consentito e consente il riconoscimento di lesioni in stadio iniziale, quindi suscettibili di trattamento ad intento curativo (3, 4), ma non reseccabili per l'epatopatia cronica associata.

Per quanto attiene alle metastasi epatiche, sebbene non si conosca ancora la loro storia naturale (5), la rilevanza epidemiologica del problema e l'ipotesi ad oggi ancora attuale che le vuole, qualora a primitività gastrointestinale, segno di disseminazione ancora limitata della malattia (6,7) giustificano un trattamento. Anche in questo caso come per l'HCC le terapie interstiziali offrono la possibilità di ottimizzare l'equilibrio tra radicalità oncologica e risparmio di parenchima funzionante.

STATO DELL'ARTE

Numerosi sono stati e sono i sistemi utilizzati per indurre la necrosi del tessuto neoplastico per via percutanea interstiziale. È possibile schematicamente suddividerli in due gruppi: quelli che prevedono l'iniezione di sostanze chimiche (alcol etilico e acido acetico e quelli invece

Abstract

INTERSTITIAL PERCUTANEOUS THERAPY OF THE PRIMARY AND METASTATIC LIVER TUMORS

Multiple percutaneous interstitial systems to induce intrahepatic tumor necrosis are classifiable in two major groups: those using chemical agents (ethanol and acetic acid) and those adopting thermal effects (hot saline, radiofrequency, laser and microwave). Indication, technique and results of percutaneous ethanol injection (PEI) are considered. In the case of single hepatocellular carcinoma (HCC), < 5 cm and associated with cirrhosis Child class A long-term results of PEI are comparable with those of best surgical series with 5-years survival which range from 47 to 51%. No mortality and recurrence rates similar to those of surgical cases make PEI as an alternative to surgical resection although the difficulties in comparing retrospectively the different experiences do not enable definitive conclusions. In the case of liver metastases from colorectal cancer or endocrine tumors, which seem more sensitive to locoregional therapies, complete response rates are not adequate yet being 86%, 26%, 11% and 0% respectively in the case of < 2 cm, 2-3 cm, 3-4 cm and > 4 cm lesions and moreover no definitive data are available about long-term prognosis. Waiting for further validation about the encouraging data obtained with the other interstitial methods and in particular with radiofrequency (RF) and laser interstitial photocoagulation (FLI), PEI is a valid alternative to surgery for selected HCC patients and is a good palliation in cases with not resectable liver metastases which are anyway suitable for locoregional treatments.

Key words: Liver neoplasms, hepatocellular carcinoma, liver metastases, interstitial therapy, alcohol injection, radiofrequency, microwave, laser induced photocoagulation.

Riassunto

I molteplici sistemi interstiziali utilizzati per indurre la necrosi delle neoplasie primitive e secondarie del fegato sono suddivisibili schematicamente in due gruppi: quelli che prevedono l'iniezione di sostanze chimiche (alcol etilico e acido acetico) e quelli invece che sfruttano gli effetti dell'ipertermia (soluzione fisiologica bollente, radiofrequenza, laser e microonde). I vari aspetti relativi a indicazioni, tecnica e risultati dell'alcolizzazione percutanea ecoguidata (PEI) vengono discussi. Nel caso dell'epatocarcinoma (HCC) singolo, inferiore a 5 cm di diametro ed insorto su cirrosi clas-

se A di Child i risultati a distanza della PEI sono paragonabili a quelli delle migliori serie chirurgiche con sopravvivenze a 5 anni dell'ordine del 47-51%. Per l'assenza di mortalità legata al trattamento ed il tasso di recidive a distanza sovrapponibile ai casi chirurgici la PEI è una valida alternativa alla chirurgia: la difficoltà di confrontare le serie impone tuttavia comunque cautela nel trarre conclusioni definitive. Per le lesioni secondarie a primitività coloretale o endocrina, che sembrerebbero le più sensibili ad un trattamento locoregionale, le percentuali di casi con risposta completa non sono del tutto soddisfacenti essendo dell'86%, 26%, 11% e 0% per lesioni rispettivamente di < 2 cm, 2-3 cm, 3-4 cm e > 4 cm e del resto non sono disponibili dati attendibili sulla prognosi dei pazienti trattati. In conclusione attendendo ulteriori verifiche relative agli incoraggianti risultati degli altri trattamenti interstiziali ed in particolare di radiofrequenza (RF) e fotocoagulazione laser interstiziale (FLI), la PEI si pone come valida alternativa alla chirurgia in casi selezionati di pazienti con HCC ed offre una buona palliazione nei casi con metastasi epatiche non operabili e comunque suscettibili di trattamento locoregionale.

Parole chiave: Neoplasie del fegato, carcinoma epatocellulare, metastasi del fegato, terapia interstiziale, alcolizzazione, radiofrequenza, microonde, laser fotocoagulazione

che sfruttano gli effetti dell'ipertermia (soluzione fisiologica bollente, radiofrequenza, laser e microonde). Se per la specifica esperienza degli autori ed il consolidato impatto clinico focalizzeremo l'attenzione sulla ablazione percutanea mediante l'uso di alcool etilico, di seguito saranno illustrati in breve principi, tecnica e risultati delle altre terapie interstiziali.

INIEZIONE DI SOSTANZE CHIMICHE

Acido Acetico

Introdotta da Ohnishi et al nel 1994 (8) questa sostanza viene ritenuta da questi autori più efficace dell'alcool etilico per la sua migliore diffusione nel tessuto neoplastico derivata dalla sua capacità di lisare il collagene tissutale. Utilizzando soluzioni con acido acetico in concentrazioni variabili tra il 15 ed il 50% , seguendo una procedura del tutto simile a quella adottata per la alcolizzazione percutanea ecoguidata (PEI) si iniettano da 1 a 4 ml di soluzione per un numero di sedute variabile da un minimo di 1 ad un massimo di 6 per noduli superiori ai 3 cm: i risultati, ancorché riferiti a serie limitate (8, 9) sono incoraggianti. L'estensione delle indicazioni a lesioni di diametro superiore ai 3 cm e, se confermati, i buoni risultati in termini di risposta a breve e lungo termine, considerando la minor morbilità rispetto all'alcool e la necessità di un minor numero di sedute, potrebbero portare ad una maggior diffusione di questo approccio.

IPERTERMIA

Soluzione fisiologica bollente

Autori giapponesi nel 1994 pubblicarono la loro esperienza in 23 casi con HCC inferiori a 3 cm di calibro trattati con iniezione interstiziale di 8-20 ml di soluzione fisiologica sterile bollente (10). Eseguendo da 2 a 3 sedute gli autori riportarono un tasso di risposte complete del 100% con complicanze solo minori, quali il dolore transitorio successivo all'iniezione di più di 10 cc di soluzione bollente.

Sia pure si tratti di un'esperienza di sicuro interesse ad oggi essa non rappresenta che uno stimolo a futuri e più ampi studi clinici in grado di validare o meno la metodica in termini di riproducibilità e risultati a lungo termine.

Onde elettromagnetiche

L'utilizzo di onde elettromagnetiche a diverse frequenze per generare calore nel tessuto con cui la sorgente viene posta a contatto e quindi indurre la necrosi dello stesso trova la sua estrinsecazione in 3 modalità: radiofrequenza (RF), fotocoagulazione laser interstiziale (FLI) e microonde.

RF

Sotto questa denominazione viene intesa quella modalità che prevede l'impiego di onde elettromagnetiche a frequenza intermedia (0.5-30 MHz). Nel sistema in uso, quello monopolare, grazie ad un generatore ed a 2 elettrodi (ago e piastra di dispersione) viene erogata nella lesione corrente alternata che, producendo agitazione ionica e quindi calore, causa un danno tissutale. Le dimensioni delle lesioni dipendono essenzialmente dalla temperatura intorno all'elettrodo, dall'intensità di corrente e dalla durata dell'applicazione. Due sono i tipi di ago utilizzati: uno ha punte esposte estraibili una volta nella lesione, l'altro prende il nome di ago freddo o elettrodo a perfusione poiché caratterizzato da un'unica punta esposta e dalla presenza di un circuito interno di raffreddamento. Nel primo caso l'effetto viene massimizzato ampliando la superficie di contatto attiva dell'elettrodo e ottimizzandone la distribuzione spaziale. L'ago freddo invece, mantenendo la temperatura della punta intorno ai 20-25°C, evita la precoce carbonizzazione tissutale ed il conseguente incremento dell'impedenza che limiterebbe l'estensione dell'effetto lesivo. Dal punto di vista pratico i risultati sono sostanzialmente simili. L'esperienza specifica di uno degli autori (T.L.) si riferisce all'uso dell'ago freddo. Si tratta di un ago con punta

esposta fissa di 2 o 3 cm e del calibro di 18 G (Radionics, Burlington, MA) che viene connesso ad un generatore a 500 KHz (Radionics, serie 3) in grado di sviluppare una potenza di 150 W. Una termocoppia inserita nell'ago elettrodo monitorizza la temperatura della punta che viene mantenuta intorno ai 20-25°C grazie all'infusione di soluzione fisiologica a 0°C (Watson Marlow, Medford, MA). Operativamente si procede come nel caso della PEI inserendo sotto guida ecografica, generalmente in anestesia locale, l'ago elettrodo nella lesione. Detto ago tuttavia richiede la preventiva inserzione di un ago introduttore da 14 G per oltrepassare lo strato dermoepidermico. Una volta nella lesione si rileva l'impedenza tissutale e si eroga quindi corrente a 1000-1400 mA avendo cura di variarla in funzione delle modificazioni impedenziometriche che non devono superare di più di 10 ohm il valore di riferimento. La vaporizzazione e cavitazione appaiono all'ecografia (US) come un'area iperecogena che può insorgere sia gradualmente che improvvisamente; in quest'ultimo caso all'area iperecogena si accompagna uno scoppio udibile. Detta area dopo alcuni minuti dalla sospensione del trattamento si trasforma in un anello iperecogeno di dimensioni minori. Il trattamento dura 10-12 minuti e solitamente necessita per il suo completamento di una sola seduta con un ricovero ospedaliero postoperatorio che va protratto per circa 2 giorni e che prevede una tomografia computerizzata (TC) per valutarne a breve termine gli effetti. I successivi controlli sono del tutto analoghi a quelli programmati per i pazienti sottoposti a PEI.

I risultati per quanto riguarda HCC inferiori a 3-3.5 cm di diametro, sia pure riferiti solo alla risposta a breve termine, sono incoraggianti con una risposta completa nel 90-100% dei pazienti trattati (11, 12). Con tali premesse sembra logico attendersi risultati in termini di prognosi quanto meno equivalenti a quelli della PEI. Tuttavia la maggiore morbilità (1.9% maggiore e 7.6% minore), sia pure in parte legata alla minore esperienza, deve suggerire cautela.

Per le metastasi, sebbene vi siano recenti esperienze in cui sono riportati elevati tassi di risposte complete (95%) (12), la RF, analogamente alla PEI, non sembra offrire risultati altrettanto incoraggianti. Una delle possibili spiegazioni sta nel fatto che in questi casi, il fegato, solitamente sano, non genera quell'effetto forno intorno alla lesione che invece sarebbe prodotto dal tessuto rigenerativo cirrotico ed a seguito del quale si avrebbe un aumento di calore nel nodulo ed una limitata dispersione all'esterno.

Fino ad oggi il limite principale della metodica sono state le ridotte dimensioni delle lesioni termiche inducibili: i nuovi aghi a punte esposte espandibili e dispositivi a perfusione con aghi multipli ad impugnatura singola sembrano poter avviare almeno in parte al problema. Inoltre la possibilità di eseguire il trattamento in narcosi rende possibile l'esecuzione di plurime inserzioni dell'ago-elettrodo in una singola sessione.

FLI

La FLI utilizza come sorgente di energia e quindi di calore per produrre l'effetto lesivo la luce laser veicolata nella lesione da fibre ottiche. I tessuti a contatto assorbono in parte detta energia sotto forma di calore con conseguente vaporizzazione, necrosi e coagulazione. Una quantità di energia emessa viene tuttavia riflessa o dispersa (scattering) e ciò, modificando la geometria del fascio luminoso nel contesto tissutale, ne influenza l'assorbimento, a sua volta funzione anche del coefficiente di attenuazione proprio di ogni tessuto. Detto coefficiente è minore per lunghezze d'onda del fascio luminoso dell'ordine di 800-1400 nm ed è per questo motivo che viene utilizzato il laser Nd-Yag caratterizzato da una lunghezza d'onda di 1064 nm.

Tecnicamente il metodo consiste nell'inserzione ecogui data di un ago di Chiba modificato da 18-22 G ed attraverso di esso nell'introduzione di fibre ottiche (400-800 µm) nella lesione. Della durata di circa 5 minuti per sessione questa modalità sembra fornire risultati sovrapponibili a quelli di PEI ed RF. In un recente lavoro di Caspani et al. su 35 pazienti portatori di lesioni focali epatiche (15 HCC e 20 metastasi) e di calibro compreso tra 1 e 6.5 cm gli autori riportano una necrosi completa nel 77.5% dei soggetti trattati con un 84.2% di risposte complete nei casi con lesioni inferiori ai 3 cm ed un 54.6% negli altri (13). Analogamente Pacella et al riportano una risposta completa nel 100% dei casi con metastasi inferiori a 3 cm di diametro e del 44% in quelle maggiori (14).

Microonde

Vengono utilizzate onde a brevissima lunghezza d'onda verso le quali i tessuti corporei si comportano come dielettrici o isolanti termici. La corrente elettrica generata viene quindi assorbita sotto forma di calore dal tessuto con conseguente danno tissutale. Dal punto di vista tecnico e dei quadri ecografici poco si discosta dalla RF. I risultati sono assimilabili a quelli appena menzionati per la FLI con un 70% di risposta completa per lesioni inferiori a 3 cm di diametro e del 55% per noduli di calibro superiore (15). Gli stessi autori giapponesi hanno fornito in proposito dati di sopravvivenza a medio termine che, sia pure riferiti ad una serie di soli 27 casi ed inclusiva peraltro di lesioni primitive (20) e secondarie (7), appaiono incoraggianti con il 68.7% dei casi vivo a 2 anni (15).

PEI

L'effetto tossico dell'etanolo si articola in due momenti: a - danno diretto dovuto alla diffusione intracellulare con conseguente necrosi coagulativa e successiva fibrosi; b -

danno indiretto legato alla trombosi vascolare peritumorale che induce l'ischemia del tessuto e quindi la necrosi.

TECNICA

Strumenti

La PEI è generalmente eseguita sotto guida ecografica con sonde convex o sector da 3,5-5 MHz munite di dispositivo di guida per l'accesso laterale dell'ago oppure adattate allo scopo di consentire un accesso perpendicolare. Per iniettare alcool etilico al 95% sterile si utilizza solitamente un ago lungo 20 cm, di 21 G di calibro e con tre fori laterali prossimi alla punta che è conica e cieca (PEIT needle, Hakko, Tokyo, Japan); esso permette di trattare in una singola sessione un volume maggiore di tessuto, di limitare la quantità di alcool che rifluisce in cavità peritoneale e quindi di ottenere una migliore tollerabilità da parte del paziente ed infine consente l'esecuzione della procedura da parte di un singolo operatore.

Procedura

La preparazione del paziente consiste nel digiuno prima di ogni seduta che avviene generalmente in ambulatorio senza anestesia locale e dopo premedicazione con analgesici, benzodiazepine ed anticolinergici. Una volta introdotto l'ago nella lesione si iniettano da 1 a 8 ml di etanolo per sessione con una o più iniezioni (in zone differenti) nel corso della stessa seduta in funzione della distribuzione dell'alcool osservata, la tollerabilità del paziente, le dimensioni della lesione, il suo grado di vascolarizzazione, la presenza di setti ed il tipo di ago utilizzato. L'area perfusa risulta evidente ecograficamente come una zona iperecogena.

Poiché come detto l'alcool reflueno a contatto con il peritoneo causa dolore, l'ago viene lasciato in situ per 10-30 secondi dopo il termine dell'iniezione specie se la lesione trattata è superficiale; in particolare allorché nel ritirare l'ago si noti all'US una linea iperecoica rifluire, occorrerà fermarsi per alcuni istanti e riprendere con cautela. Può essere utile se si utilizza un ago spinale rimandare lo stesso prima della sua estrazione.

Per riconoscere le sedi delle precedenti iniezioni può essere utile videoregistrare ogni seduta o comunque annotarsi schematicamente quale zona è stata perfusa dall'alcool. Ogni singola seduta richiede generalmente 20 minuti ed il paziente è dimissibile dopo 1-2 ore dalla stessa. Il trattamento viene ritenuto completo quando tutto il tumore è stato infiltrato. In proposito il color Doppler, il *power* Doppler ed ancor di più il color Doppler con mezzo di contrasto si sono (ndc) rivelati utili nel guidare l'iniezione in quelle aree ancora sede di segnali

di vascolarizzazione e pertanto sicuramente vitali. Non esiste una quantità di etanolo raccomandata in funzione delle dimensioni della lesione trattata dovendosi la stessa adattare al singolo caso. Shiina ha in realtà proposto un modello matematico per calcolare il volume di etanolo da iniettare (16). Tuttavia nella nostra esperienza una risposta completa è stata sempre raggiunta con dosi di etanolo inferiori al volume della lesione trattata e ciò è probabilmente dovuto in parte alla trombosi vascolare collateralmente indotta dall'alcool. Inoltre questa formula non tiene conto del volume tissutale che opponendosi all'iniezione di liquido tende a distribuire l'alcool su aree a raggio maggiore di quello del nodulo stesso. Allo scopo di ridurre il tempo di trattamento e di estendere le indicazioni a presentazioni multiple o a lesioni di dimensioni maggiori Shiina ha proposto l'inserzione di due o tre aghi (17). Con lo stesso obiettivo Redvanly ha iniettato fino a 40 cc di etanolo per seduta nel caso di lesioni superiori a 3 cm di diametro osservando tuttavia un maggior numero di complicanze (18). L'esecuzione della PEI in una sola seduta, in anestesia generale e con paziente intubato allo scopo di iniettare volumi maggiori di etanolo risponde in modo ottimale alla necessità di estendere le indicazioni del trattamento (19) allorché si osservino alcune regole quali quella di iniettare alcool nella porzione più profonda della lesione per poi procedere a ritroso verso la superficie allo scopo di evitare l'oscuramento all'US di aree non trattate. Ancora deve essere posta attenzione a non iniettare etanolo direttamente in una vena sovraepatica in cui l'improvvisa crescita del tasso di alcolemia induce una riduzione della pO_2 con conseguenze cardiorespiratorie anche gravi. Il trattamento termina allorché sul monitor l'area iperecogena data dalla distribuzione dell'alcool occupa completamente la lesione. Il tempo necessario a che la procedura abbia termine varia dai 15 ai 50 minuti in funzione del numero e delle dimensioni delle lesioni. Fino ad ora la quantità di etanolo iniettata è risultata compresa tra gli 8 ed i 190 ml iniettati con più punture (3-21) in lesioni di diametro compreso tra 2.3 e 14 cm. La degenza media in ospedale è stata di 3 giorni. Attualmente tutti i pazienti con lesioni multiple o con HCC singoli superiori a 4-5 cm di diametro (Fig. 6a) vengono trattati con questa tecnica mentre i casi portatori di HCC singoli di dimensioni minori vengono ancora sottoposti a PEI con tecnica tradizionale in più sedute.

Un'altra procedura a carattere palliativo è l'infiltrazione con etanolo di un trombo portale neoplastico. L'alcool può essere iniettato solo se il trombo è a carico di un ramo segmentario o subsegmentario allo scopo di arrestarne la progressione verso le branche portali principali. L'ago viene posizionato all'interno del trombo e l'alcool, in tal sede iniettato, solitamente si distribuisce selettivamente nella tessuto neoplastico la cui ampia irradiazione, prevalentemente arteriosa, ne amplifica l'azione emboligena (20).

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA

L'efficacia a breve termine della PEI può essere valutata con il prelievo bioptico, le tecniche di imaging ed i markers oncologici nel siero.

Attualmente, grazie allo sviluppo delle tecniche di imaging ed in particolare alla TC spirale ed ai mezzi di contrasto ecografici, l'agobiopsia è stata praticamente abbandonata. I pazienti sono valutati 1 mese dopo la PEI e quindi ogni 4-6 mesi. Stante l'inattendibilità delle pur possibili modificazioni ecostrutturali della lesione, ad oggi è da considerare completa una risposta allorché la TC non dimostri aree di captazione del mdc all'interno della lesione al primo ed ai successivi controlli. US e TC sono entrambe utilizzate alla ricerca di nuove lesioni o recidive locali rispettivamente meglio precisate dalla prima e dalla seconda. Anche la (Risonanza Magnetica), in cui l'HCC è solitamente isointenso in T1 ed iperintenso in T2, il tessuto necrotico mostra un segnale a bassa intensità anche in T2 e la presenza di aree vitali residue è segnalata dal persistere di un segnale iperintenso in detta fase (21, 22), è stata utilizzata allo scopo.

CONTROINDICAZIONI

Una grave cirrosi ed uno stato di importante compromissione dei parametri emocoagulativi rappresentano le principali controindicazioni all'esecuzione della PEI che non viene quindi eseguita quando l'attività protrombinica è inferiore al 35 per cento o quando le piastrine siano meno di $35000/\text{mm}^3$. Nel caso della tecnica one shot occorre escludere la presenza di una ipertensione portale o polmonare, varici esofagee a rischio di sanguinamento, iperfibrinolisi, miocardiopatia coronarosclerotica e disturbi del ritmo cardiaco.

Poche sono invece le controindicazioni legate alla presentazione della malattia neoplastica quali la diffusione extraepatica, la trombosi dei rami portali principali e una lesione molto voluminosa o diffusa (19).

RISULTATI

Complicanze

Iniettando piccole quantità di alcool per seduta, la PEI ha dimostrato di essere una modalità sicura. Nessun caso di morte è stato riferito trattando in diversi centri 1017 pazienti (1, 17, 18, 23-31). La maggior parte dei casi lamenta un leggero e ben tollerato dolore durante o subito dopo l'iniezione dell'alcool che tuttavia non comporta generalmente l'interruzione del trattamento. Solitamente il dolore, controllabile con i comuni analgesici, viene riferito in corrispondenza del punto di inserzione dell'ago sebbene talora possa essere accusato a livel-

lo epigastrico o, qualora vi sia una irritazione del nervo frenico, alla spalla destra. Alcuni autori preferiscono comunque iniettare della lidocaina prima di estrarre l'ago. Segni di leggera intossicazione da alcool sono stati osservati in pazienti asiatici. Nella maggior parte dei casi compare un rialzo termico che si protrae per alcuni giorni ed è direttamente correlato alla necrosi indotta dal trattamento di cui ne è pertanto indiretta misura dell'efficacia. Le transaminasi seriche spesso rimangono inalterate o talora possono transitoriamente e debolmente elevarsi, qualche volta accompagnandosi alla formazione di ascite. Altre volte può comparire una trombosi chimica di un ramo portale tributario dell'area trattata che regredisce spontaneamente nell'arco di 1-3 mesi. Complicanze maggiori sono rare (1.3-2.4%) e vengono generalmente trattate conservativamente. Esse comprendono l'emoperitoneo, il versamento pleurico destro, la colangite o l'ittero secondario a danni provocati a carico dell'albero biliare, ascessi epatici, necrosi segmentaria probabilmente correlata al rifluire dell'alcool nelle branche portali afferenti, emobilia e shunt arterioportali (32-34). Solo in 2 casi in letteratura è stato osservato l'inseminamento neoplastico lungo il tragitto dell'ago; la rarità di questo evento è probabilmente da riferire all'azione di prevenzione che di fatto esercita la quantità di alcool che rifluisce (35, 36).

Iniettando maggiori quantità di alcool in un'unica sessione il tasso di complicanze aumenta (19). Alcuni casi di intossicazione da alcool sono stati osservati sebbene non abbiano reso necessario alcun trattamento specifico. Il maggior livello di alcolemia dosato nel siero immediatamente dopo il trattamento è risultato $230 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ed è ritornato nella norma nell'arco di 24 ore. Liperpiressia si sviluppa sempre in pazienti che abbiano ricevuto più di 50 ml di alcool. Si sono inoltre osservate alcune transitorie variazioni dei livelli di transaminasi, bilirubina, globuli rossi, piastrine e fibrinogeno imputandone la causa alla necrosi epatica, all'emolisi ed alla trombosi locale. In 108 casi abbiamo osservato un caso di morte (0.9%) da emorragia da varici esofagee in un paziente portatore di cirrosi classe C di Child e come complicanze maggiori (4.6%) due casi di infarto del segmento epatico adiacente alla lesione trattata, un caso di importante insufficienza epatica, un caso di transitoria insufficienza renale ed un caso di emoperitoneo a seguito del trattamento di una voluminosa lesione sottoglissoniana che ha richiesto il ricorso ad emotrasfusioni (37).

Sopravvivenza

Per alcune serie sono disponibili i tassi di sopravvivenza a lungo termine (Tab. I). Il gruppo dell'università di Chiba ha trattato con PEI 112 pazienti di cui 93 erano portatori di una lesione, 16 di due e 3 di 3 tutte inferiori a 3 cm di diametro. Le percentuali di soprav-

Tab. I – SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DEI PAZIENTI CON HCC SOTTOPOSTI A PEI

Autori	N.ro Pz Diam	Lesioni Diam	N.ro	Child	% Anno		
					1	3	5
Okuda (1)	112	≤3 cm	s + m	A	96	72	51
				B	90	72	48
				C	94	25	0
Shiina (17)	131	≤6 cm	s + m	A + B + C	87	62	43
Tanikawa (33)	217	≤3 cm	s + m	A + B	95	73	48
Livraghi (37)	746	≤5 cm	s	A	98	79	47
				B	93	63	29
				C	64	12	0
				A	94	68	36
		B	93	59	0		
		≤5 cm	m				

Legenda: s = lesione singola; m = lesione multipla

vivenza a 1, 3 e 5 anni sono risultate rispettivamente 96, 72 e 51% per 60 pazienti classe A di Child, 90,72 e 48% per 33 casi classe B di Child e infine 94, 25 e 0% per 19 soggetti Child C (1).

Shiina ha trattato 131 pazienti, con lesioni di dimensioni comprese tra 1.2 e 6 cm. La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni è risultata pari all'87, 62 e 43%. Le differenze sono risultate statisticamente significative in termini di sopravvivenza confrontando l'esperienza di vita dei pazienti Child A con quelli Child B ($p < 0.0001$), quella dei casi con lesioni inferiori a 3 cm vs quella dei soggetti con noduli superiori a 4 cm di diametro ($p < 0.0002$) ed analogamente tra quelli con meno di 3 lesioni vs coloro che ne avevano più di 4 ($p < 0.02$) (17). Tanikawa ha trattato 217 casi con lesioni inferiori a 3 cm (31). La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni è risultata complessivamente del 95, 73 e 48% mentre dei pazienti Child A 85 su 100 sono risultati vivi a 5 anni.

Da uno studio italiano multicentrico e retrospettivo su 746 pazienti trattati con PEI (37) la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni è risultata nei 293 casi con lesione singola inferiore a 5 cm in cirrosi classe A di Child essere rispettivamente 98, 79 e 47%. Analogamente per i 149 pazienti con lesioni di eguali dimensioni e numero ma con cirrosi Child B la sopravvivenza è stata del 93, 63 e 29% mentre a 1, 3 e 5 anni dei 20 pazienti con identiche lesioni ma con cirrosi classe C di Child l'esperienza di vita è stata rispettivamente del 64, 12 e 0%. La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dei 121 casi con 2 o 3 lesioni inferiori a 5 cm di diametro su classe A di Child è stata 94, 68 e 36% mentre per i 63 casi Child B 93, 59 e 0%.

La principale causa di morte tra i pazienti con cirrosi classe A di Child è stata la progressione della malattia neoplastica con la comparsa di nuove lesioni mentre per i casi Child C la prognosi infausta è stata principalmente determinata dall'insufficienza epatica. La percentuale di recidive in termini di nuove lesioni a 5 anni dal trattamento è dell'87% per il gruppo di Chiba, del 64% per Shiina, prossima al 100% per Tanikawa e del 75% nel-

la nostra esperienza. Ebara riporta come il tasso di recidiva sia inferiore nel caso di lesioni singole inferiori a 2 cm di diametro rispetto a noduli di maggiori dimensioni o a forme multiple (38). Le recidive locali aumentano invece in proporzione alle dimensioni della lesione trattata; nella esperienza di Shiina esse sono risultate pari al 7% dei casi mentre nella nostra tale percentuale sale al 17% (17,37). La maggior parte di dette recidive locali è stata suscettibile di ulteriore trattamento con alcool. Dei 24 pazienti con HCC in forma espansiva esclusi dal trattamento tradizionale per le dimensioni della lesione (> 5 cm) e trattati quindi con tecnica *one shot* il 57% è risultato vivo a 3 anni mentre per i 63 pazienti portatori di lesioni multiple (fino a 6 noduli) o infiltranti sottoposti al medesimo trattamento la sopravvivenza a 3 anni è risultata del 42% (39).

Nel caso delle lesioni secondarie del fegato in una serie di 44 pazienti portatori di metastasi metacrone ad origine gastrointestinale l'86% delle lesioni inferiori a 2 cm di calibro ha mostrato una risposta completa, mentre una necrosi totale è stata ottenuta solo nel 26%, nell'11% e nello 0% rispettivamente dei noduli di 2-3 cm, di 3-4 cm e > di 4 cm (40). Non sono peraltro disponibili dati sulla sopravvivenza a distanza dei pazienti trattati. Giovannini et al hanno riportato una sopravvivenza media superiore per i pazienti con risposta completa (38 mesi) rispetto a quelli con risposta parziale (21 mesi) (41).

Discussione

La crescita locoregionale dell'HCC, l'identificazione di lesioni in stadio precoce grazie allo screening ecografico dei pazienti cirrotici, la selettiva diffusione dell'etanolo nel tessuto tumorale dell'HCC, generalmente ipervascolarizzato e di minore consistenza, l'elevata tollerabilità da parte del paziente al trattamento, la riproducibilità, i bassi costi ed il minimo insulto dato dalla PEI al parenchima epatico funzionante rappresentano le principali

ragioni su cui si fonda il razionale di questo trattamento nel caso dei tumori primitivi. I buoni risultati a distanza in termini di sopravvivenza hanno poi consolidato il ruolo di questa modalità in questa specifica indicazione. Non ci sono studi controllati che comparino pazienti sottoposti a PEI con casi trattati con altri presidi terapeutici quali resezione, trapianto e chemioembolizzazione arteriosa (TAE). Il trapianto sebbene sia da ritenere il trattamento ideale per quei casi con tumore singolo, senza invasione vascolare e con pseudocapsula (42-44), in quanto capace di curare sia l'epatopatia cronica che la neoplasia, è limitato, oltre che dalla difficoltà di selezionare adeguatamente i pazienti idonei con le attuali sia pure avanzate modalità di imaging, dalla carenza di donatori, dai dati di mortalità peroperatoria non ancora trascurabili e dalla possibilità comunque presente di recidive (45). Per la chemioembolizzazione (TAE) la sua scarsa riproducibilità, la possibilità di HCC ipovascolarizzati che poco si giovano di detto trattamento, le difficoltà tecniche connesse e la necessità di operatori esperti limitano l'impatto clinico della metodica, da sempre proposta con intento palliativo. Se consideriamo poi che le recidive post-chirurgiche a 5 anni si verificano nel 75-100 per cento dei casi (46-49) a fronte del 64-100 per cento dei casi sottoposti a PEI (1, 17, 31), che in recenti serie la mortalità postoperatoria viene riportata ancora intorno all'8% (50) e che la sopravvivenza a distanza dei pazienti sottoposti a PEI è del tutto simile a quella dei casi sottoposti ad exeresi chirurgica è facile concludere come l'alcolizzazione sia da ritenere ad oggi il trattamento di scelta dell'HCC. Tuttavia recenti studi giapponesi, sia pure retrospettivi e multicentrici, riportano dati di sopravvivenza a distanza significativamente migliori per le serie chirurgiche rispetto a quelle dei casi sottoposti a PEI. Uno studio retrospettivo su casi con HCC singolo ed inferiore a 3 cm riporta una sopravvivenza a 5 anni del 90% per quelli trattati chirurgicamente e del 72% per quelli sottoposti a PEI con recidive a distanza rispettivamente del 28% e del 48% (51); il *Liver Cancer Study Group of Japan* riporta recentemente sopravvivenze a 4 anni significativamente migliori per la chirurgia (9326 pazienti) rispetto alla PEI (952 pazienti) (55.1% vs 37.1%) (52). Questi dati documentano un divario in termini di sopravvivenza ed intervallo libero da malattia tra chirurgia e PEI che non trova riscontri laddove si confrontino analoghe esperienze pubblicate da autori occidentali. Volendo considerare analoghe le caratteristiche dei tumori trattati occorre fare alcune importanti considerazioni che potrebbero in parte smussare le differenze rilevate: se è vero che i pazienti sottoposti a PEI dovrebbero essere sia nelle serie giapponesi che in quelle occidentali quelli esclusi dal programma chirurgico per le precarie condizioni generali o per fattori di rischio concomitanti, vi sono infatti differenze sostanziali nei protocolli adottati nell'espletamento delle medesime terapie. Per le serie chirurgiche va dato atto agli autori giapponesi di avere per primi introdotto l'uso esten-

sivo dell'ecografia intraoperatoria nella chirurgia epatica (53), di aver sensibilizzato la comunità scientifica sulla necessità di limitare le trasfusioni ematiche (54), di avere sviluppato criteri di selezione estremamente rigidi in grado di prevedere il rischio chirurgico del paziente cirrotico in modo molto accurato (55) e di avere infine sviluppato tecniche in grado di estendere le percentuali di reseccabilità (56). In riferimento alla PEI invece è abitudine di alcuni autori giapponesi di inserire più aghi in una stessa lesione ancorché di dimensioni inferiori ai 3 cm e di infondere a più riprese l'alcool nel nodulo lasciandovi gli aghi inseriti fino a 20 minuti; in questo modo probabilmente si aumentano i rischi di morbilità ed insembramento neoplastico per i microtraumi provocati dalle punte degli aghi lasciati in sede per lungo tempo e sottoposti alle varie sollecitazioni tra le quali non ultime quelle legate agli atti respiratori. È nostra opinione che scopo del trattamento dell'HCC, qualunque esso sia, deve essere da un lato la radicalità oncologica e dall'altro, non meno importante, il risparmio di parenchima epatico funzionante. Come già accennato un approccio molto accurato nella selezione dei malati da avviare all'intervento chirurgico, nella loro gestione pre, intra e postoperatoria, ricorrendo ad un uso appropriato dell'ecografia intraoperatoria e limitando le perdite ematiche, può garantire risultati eccellenti in termini di radicalità oncologica, morbilità, mortalità e sopravvivenza a distanza e restituisce alla chirurgia la dignità di trattamento di scelta in casi selezionati e laddove vi siano équipes addestrate e specializzate nel settore (57). L'alcolizzazione rappresenta ad oggi una valida alternativa in attesa di poter produrre dati derivanti da studi controllati che attestino o meno quale sia il trattamento di scelta. Le altre terapie interstiziali sembrano in grado di offrire risultati analoghi a quelli ottenibili con la PEI; in particolare la RF sembra in grado di garantire migliori risultati in termini di risposta al trattamento e qualora i risultati a distanza confermassero le buone premesse potrebbe divenire il trattamento interstiziale d'elezione. In riferimento invece alle lesioni secondarie del fegato posto che perlomeno quelle a primitività coloretale e quelle endocrine siano meritevoli di trattamento, non vi è ad oggi univocità di intenti nella comunità scientifica su quale terapia vada preferita. Exeresi chirurgica e terapie interstiziali riconoscono infatti nel paziente portatore di un numero di lesioni fino a 3, ciascuna di dimensioni inferiori a 3 cm, il candidato ideale al trattamento. In ambito chirurgico l'elevata affidabilità raggiunta da équipes specializzate ha consentito ad alcuni autori di ampliare le indicazioni alla resezione anche a quei casi che risultano portatori di lesioni multiple superiori a 4 o che abbiano segni di infiltrazione vascolare (58-60). Se quindi in ambito chirurgico vi sia la tendenza, grazie anche al progresso tecnologico in sala operatoria ed ai progressi ottenuti nella conoscenza e gestione peroperatoria del paziente sottoposto ad exeresi epatiche maggiori, ad estendere le indicazioni, occorre riconoscere che

per ciò che riguarda le terapie interstiziali le percentuali di casi con risposta completa non siano del tutto soddisfacenti, se si esclude l'esperienza di Rossi et al con la RF (12). A ciò va aggiunto il fatto che poco si conosce sull'impatto dei trattamenti interstiziali sulla prognosi dei pazienti trattati e pertanto è corretto considerare al momento queste terapie come alternative alla chirurgia laddove questa non risulti fattibile.

In conclusione le terapie interstiziali in generale e la PEI in particolare devono, a nostro avviso, essere proposte come trattamento di scelta per:

1 - HCC singolo, inferiore a 4-5 cm di diametro, in classe A e B di Child utilizzando il metodo a sedute multiple (nei pazienti Child C è difficile stabilire se la PEI sia in grado o meno di prolungare la sopravvivenza) ove non vi siano i presupposti per l'esecuzione di una resezione anatomica.

2 - HCC multiplo o singolo maggiore di 4-5 cm di diametro con la tecnica *one shot*.

3 - Recidive post-chirurgiche laddove la malattia risulti limitata al fegato e presenti le stesse caratteristiche di cui ai punti 1 e 2. Recentemente in proposito lo stesso Nagasue, riportando i risultati delle ri-resezione in caso di nuove lesioni riconosciute al follow-up post-chirurgico, riconosce il valore della PEI come approccio ideale al problema in termini di costo-beneficio pur sottolineando i buoni risultati ottenuti dall'exeresi ripetuta laddove la selezione dei casi suscettibili di intervento venga fatta in modo accurato (presentazione singola su cirrosi classe A di Child) (61).

4 - I noduli di iperplasia adenomatosa che, considerate lesioni precancerose, non giustificano di per se i rischi di una exeresi chirurgica (62).

5 - Le lesioni secondarie da carcinoma coloretale e le metastasi endocrine in numero inferiore a 3 e di dimensioni inferiori a 3 cm ciascuna, laddove le condizioni generali del paziente, la situazione anatomica e la funzionalità epatica controindichino all'intervento chirurgico.

Bibliografia

- 1) Okuda K.: *Intratumor ethanol injection*. J Surg Oncol, 3, 97-9, 1993.
- 2) Colleoni M., Gaion F., Liessi G., Mastropasqua G., Nelli P., Manente P.: *Medical treatment of hepatocellular carcinoma: any progress?* Tumori, 80(5):315-26, 1994.
- 3) Oka H., Kurida N., Kim K., Kanno T., Kuroki T., Mizoguchi Y., Kobayashi K.: *Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Hepatology, 12:680-7, 1990.
- 4) Zoli M., Magalotti D., Bianchi G., Gueli C., Marchesini G., Pisi E.: *Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 78:977-85, 1996.
- 5) Adson M.A.: *Resection of liver metastases: when is it worthwhile?* World J Surg, 11(4):511-20, 1987.
- 6) Schildberg F.W., Meyer G., Piltz S., Koebe H.: *Surgical treat-*

ment of tumor metastases: general considerations and results. Surgery Today, 25(1):1-10, 1995.

- 7) Sugarbaker P.H.: *Metastatic inefficiency: the scientific basis for resection of liver metastases from colorectal cancer*. J Surg Oncol, 3:158-60, 1993.
- 8) Ohnishi K., Ohyama N., Ito S., Fujiwara K.: *Ultrasound guided intratumor injection of acetic acid for the treatment of small hepatocellular carcinoma*. Radiology, 193:747-52, 1994.
- 9) Ohnishi K., Yoshioka H., Ito S., Fujiwara K.: *Treatment of nodular hepatocellular carcinoma larger than 3 cm with ultrasound-guided percutaneous acetic acid injection*. Hepatology, 24:1379-85, 1996.
- 10) Honda N., Guo Q., Uchida H., Ohishi H., Hiasa Y.: *Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy*. Radiology, 190:53-7, 1994.
- 11) Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Solbiati L., Gazelle G.S.: *Radiofrequency ablation vs ethanol injection in the treatment of small hepatocellular carcinoma*. Radiology, 1999 IN PRESS.
- 12) Rossi S., Buscarini E., Garbagnati F., Di Stasi M., Quaretti P., Rago M., Zangrandi A., Andreola S., Silverman D., Buscarini L.: *Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode*. AJR, 170 (4):1015-22, 1998.
- 13) Caspani B., Cecconi P., Bottelli R., Della Vigna P., Ideo G., Gozzi G.: *The interstitial photocoagulation with laser light of liver tumors*. Radiol Med, 94(4):346-54, 1997.
- 14) Pacella C.M., Bizzarr G., Ferrari F.S., Anelli V., Valle D., Bianchini A., Rossi Z., Stefani M., Crescenzi A., Guazzi G., Minuto S., Stefani P.: *Interstitial photocoagulation with laser in the treatment of liver metastasis*. Radiol Med, 92(4):438-47, 1996.
- 15) Matsukawa T., Yamashita Y., Arakawa A., Mishiharu T., Urata J., Murakami R., Takahashi M., Yoshimatsu S.: *Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience*. Acta Radiol, 38(3):410-5, 1997.
- 16) Shiina S., Tagawa K., Unuma T., Fujino H., Uta Y., Niwa Y., Hata Y., Komatsu Y., Shiratori Y., Terano A. et al.: *Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: analysis of 77 patients*. AJR, 155(6):1221-6, 1990.
- 17) Shiina S., Niwa Y.: *Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of liver neoplasms*. In: Howard E (ed.) *Current Techniques in Interventional Radiology*. Cope C, Philadelphia, 1994, pp. 3.1-3.14.
- 18) Redvanly R.D., Chezmar J.L., Strauss R.M., Galloway J.R., Boyer T.D., Bernardino T.E.: *Malignant hepatic tumors: safety of high-dose percutaneous ethanol ablation therapy*. Radiology, 188(1):283-5, 1993.
- 19) Livraghi T., Lazzaroni S., Pellicano S., Ravasi S., Torzilli G., Vettori C.: *Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors: single-session therapy under general anesthesia*. AJR, 161(5):1065-9, 1993.
- 20) Livraghi T., Grigioni W., Mazziotti A., Sangalli G., Vettori C.: *Percutaneous alcohol injection of portal thrombosis in hepatocellular carcinoma: a new possible treatment*. Tumori, 76(4):394-7, 1990.
- 21) Bartolozzi C., Lencioni R., Caramella D., Mazzeo S., Ciancia E.M.: *Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous etha-*

- nol injection: evaluation with contrast enhanced MR imaging.* AJR, 162(4):827-31, 1994.
- 22) Sironi S., De Cobelli F., Livraghi T., Villa G., Zanella A., Taccagni G., Del Maschio A.: *Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection: unenhanced and gadolinium enhanced MR imaging follow-up.* Radiology, 192(2):407-12, 1994.
- 23) Borghetti M., Benelli G., Bonardi R.: *Trattamento mediante alcolizzazione percutanea ecoguidata di piccoli epatocarcinomi.* Radiol Med, 81(4):502-9, 1991.
- 24) Giorgio A., Tarantino L., Francica G., Scala V., Mariniello N., Aloisio T.: *Percutaneous ethanol injection under sonographic guidance of hepatocellular carcinoma in compensated and decompensated cirrhotic patients* J Ultrasound Med, 11(11):587-95, 1992.
- 25) Kotoh K., Sakai H., Sakamoto S., Nakayama S., Satoh M., Morotomi I., Nawata H.: *The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy.* Am J Gastroenterol, 89(2):194-8, 1994.
- 26) Lencioni R., Caramella D., Vignali C., Mazzeo S., Bagnolesi P., Cilotti A., Pinto F., Bartolozzi C.: *Alcolizzazione percutanea del piccolo epatocarcinoma.* Radiol Med, 84(5):596-601, 1992.
- 27) Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S., Marin G., Morabito A., Rapaccini G.L., Salmi A., Torzilli G.: *Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* Cancer, 69(4):925-9, 1992.
- 28) Sheu J.C., Sung J.L., Huang G.T., Chen D.S., Yang P.M., Lai M.Y., Wei T.C., Su C.T., Tsang Y.M., Lee C.Z. et al.: *Intratumor injection of absolute ethanol under ultrasound guidance for the treatment of small hepatocellular carcinoma.* Hepatogastroenterol, 34(6):255-61, 1987.
- 29) Seki T., Nonaka T., Kubota Y., Mizumo T., Sameshima Y.: *Ultrasonical guided percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma.* Am J Gastroenterol, 84(11):1400-7, 1989.
- 30) Seitz J.F., Giovannini M., Rosello R., Houvenaeghel G., Gauthier A.: *Alcoolisation percutanée échoguidée des petites tumeurs malignes du foie. Résultats chez vingt patients.* Ann Radiol, 33(12):99-103, 1990.
- 31) Tanikawa K.: *Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma.* In: Tobe T, Kameda H (eds.). *Primary liver cancer in Japan.* Springer-Verlag, Tokyo, Japan, 1992, pp. 327.
- 32) De Sio I., Castellano L., Calandra M.: *Hemobilia following percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient.* J Clin Ultrasound, 20(9):621-3, 1992.
- 33) Koda M., Okamoto K., Miyoshi Y., Kawasaki H.: *Hepatic vascular and bile duct injury after ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma.* Gastrointest Radiol, 17(2):167-9, 1992.
- 34) Solinas A., Erbella G.S., Distrutti E., Malaspina C., Fiorucci S., Clerici C., Bassotti G., Morelli A.: *Abscess formation in hepatocellular carcinoma: complications of percutaneous ultrasound-guided ethanol injection.* J Clin Ultrasound, 21(8):531-3, 1993.
- 35) Cedrone A., Rapaccini G.L., Pompili M., Grattagliano A., Aliotta A., Trombino L.: *Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma.* Radiology, 183(3):787-8, 1992.
- 36) Goletti O., De Negri F., Pucciarelli M., Sidoti F., Bertolucci A., Chiarugi M., Seccia M.: *Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis.* Radiology, 183(3):785-6, 1992.
- 37) Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., De Sio I., Bolondi L., Pompili M., Brunello F., Lazzaroni S., Torzilli G., Zucchi A.: *Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection.* Radiology, 197(1):101-8, 1995.
- 38) Ebara M., Kita K. e coll.: *Percutaneous ethanol injection for patients with small hepatocellular carcinoma.* In: Tobe T (eds.). *Primary liver cancer in Japan.* Springer-Verlag, Tokyo, Japan, 1992, pp. 300.
- 39) Livraghi T., Benedini V., Lazzaroni S., Meloni F., Torzilli G., Vettori C.: *Long-term results of "single session" PEI in large hepatocellular carcinoma.* Cancer, 83(1):48-57, 1998.
- 40) Livraghi T., Torzilli G.: *Terapia ablativa percutanea delle neoplasie epatiche secondarie: alcolizzazione percutanea ecoguidata.* In: Torzilli G, Olivari N, Livraghi T, Di Candio G (eds.) *Ecografia in Chirurgia: modalità diagnostiche e terapeutiche.* Poletto Edizioni, Milano, 23(2), 1997, pp. 296-7.
- 41) Giovannini M., Seitz J.F.: *Ultrasound guided alcohol injection of small liver metastases.* Cancer, 73(2):294-7, 1994.
- 42) Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna N., Morabito A., Gennari L.: *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.* N Engl J Med, 334(11):693-9, 1996.
- 43) Ringe B., Pichlmayr R., Wittekind C., Tusch G.: *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 19 patients.* World J Surg, 15:270-85, 1991.
- 44) Iwatsuki S., Starzl T.E., Sheahan D.G., Yokoyama I., Demetris A.J., Todo S., Tzakis A.G., Van Thiel D.H., Carr B., Selby R. et al.: *Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 214:221-9, 1991.
- 45) Marsh J.W., Dvoechik I., Subotin M., Balan V., Rakela J., Popechitelev E.P., Subbotin V., Caravilla A., Carr B.I., Fung J.J., Iwatsuki S.: *The prediction of risk of recurrence and time of recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study.* Hepatology, 26:444-50, 1997.
- 46) Adachi E., Maeda T., Matsumata T., Shirabe K., Kinukawa N., Sugimachi K., Tsuneyoshi M.: *Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma.* Gastroenterol, 108(3):768-75, 1995.
- 47) Arii S., Tanaka J., Yamazoe Y., Minematsu S., Morino T., Fuhita K., Maetani S., Tobe T.: *Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy.* Cancer, 69(4):913-9, 1992.
- 48) Belghiti J., Panis Y., Farges O., Benhamou J.P., Fekete F.: *Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis.* Ann Surg, 214(2):114-7, 1992.
- 49) Sugioka A., Tsuzuki T., Kanai T.: *Postresection prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.* Surgery, 113(6):612-8, 1993.
- 50) Noun R., Jagot P., Farges O., Sauvanet A., Belghiti J.: *High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A patients.* World J Surg, 21(4):390-4, 1997.
- 51) Takayama T., Makuuchi M.: *Surgical resection.* In: Livraghi T., Makuuchi M., Buscarini L. (eds.) *Diagnosis and Treatment of*

- Hepatocellular carcinoma*. Greenwich Medical Media, London, 1997, pp. 279-94.
- 52) Liver Cancer Study Group of Japan: *Survey and follow-up of primary cancer in Japan. Report 12*. Acta Hepatol Jap, 38:35-48, 1997.
- 53) Torzilli G., Makuuchi M.: *Surgery of small HCC in liver cirrhosis: the Japanese experience*. Ospedale Maggiore, 1999, IN PRESS.
- 54) Makuuchi M., Hasegawa H., Yamazaki S.: *Ultrasonically guided subsegmentectomy*. Surg Gynecol Obstet, 161:346-50, 1985.
- 55) Makuuchi M., Takayama T., Gunven P., Kosuge T., Yamazaki S., Hasegawa H.: *Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients*. World J Surg, 13(5):644-8, 1989.
- 56) Torzilli G., Makuuchi M., Inoue K., Takayama T., Sakamoto Y., Sugawara Y., Kubota K., Zucchi A.: *No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach*. Arch Surg, 1999, in press.
- 57) Kubota K., Makuuchi M., Kusaka K., Kobayashi T., Miki K., Hasegawa K., Harihara Y., Takayama T.: *Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors*. Hepatology 26(5):1176-81, 1997.
- 58) Bismuth H., Adam R., Levi F., Farabos C., Waechter F., Castaing D., Majno P., Engerran L.: *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg, 224(4):509-20, 1996.
- 59) Kawasaki S., Makuuchi M., Kakazu T., Miyagawa S., Takayama T., Kosuge T., Sugihara K., Moriya Y.: *Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization*. Surgery, 115(6):674-7, 1994.
- 60) Takayama T., Nakatsuka T., Yamamoto J., Shimada K., Kosuge T., Uamazaki S., Kakazu T., Makuuchi M.: *Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein*. Br J Surg, 83(6):762-3, 1996.
- 61) Nagasue N., Kohno H., Hayashi T., Uchida M., Ono T., Yukaya H., Yamanoi A.: *Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 83(1):127-31, 1996.
- 62) Livraghi T., Sangalli C., Vettori C.: *Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: a therapeutic approach*. Radiology, 170:155-7, 1989.

Autore corrispondente:

Dott. Guido TORZILLI
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division
Artificial Organ and Transplantation Division
Department of Surgery
Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo Bunkyo-Ku
TOKYO 113-8655
JAPAN