



The dark side of the guidelines
2nd Interventional Radiologist under 40 Meeting



Interventional Oncology

8-10 Maggio 2017

Bologna

Società Medica Chirurgica - Palazzo dell'Archiginnasio

IV SESSIONE: FEGATO – HCC

RELAZIONE: Trattamenti ablativi: PEI, RF, MWA

Pierleone Lucatelli, PhD EBIR

UOSA Radiologia Interventistica - Università di Siena

Di cosa parleremo

- ✓ Indicazioni secondo linee guida e raccomandazioni internazionali
- ✓ Fisica RFA e MW
- ✓ Quale evidenza RFA vs MW?
- ✓ Approcci combinati (RFA/MW + TACE)
- ✓ Complicanze





**RACCOMANDAZIONI MULTISOCIETARIE
ITALIANE
(AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO)
PER LA GESTIONE CLINICA INTEGRATA DEL
PAZIENTE CON EPATOCARCINOMA**

Anno 2016

Primo agreement intersocietario nazionale

- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
- Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)
- Capitolo Italiano International Hepato-Pancreato Biliary Association (IT-IHPBA)
- Società Italiana di Chirurgia (SIC)
- Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)
- Società Italiana di Trapianti d'Organo (SITO)

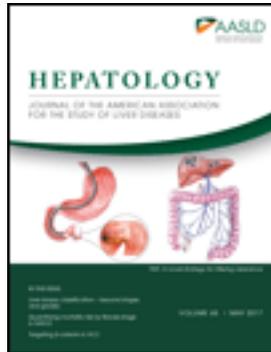
Alcolizzazione Percutanea (PEI)

Alcolizzazione(PEI = Percutaneous Ethanol Injection)

ALCOLIZZAZIONE PERCUTANEA		
	Raccomandazione	Commento
EASL	L'alcolizzazione (PEI) e la RFA sono egualmente efficaci per lesioni fino a 2 cm. Tuttavia, RFA ha un effetto necrotizzante più prevedibile anche in questi tumori e, inoltre, è nettamente migliore in quelli di dimensioni maggiori.	1) Le meta-analisi dei RCT di confronto fra PEI ed RFA dimostrano che quest'ultima è superiore in termini di recidiva locale e sopravvivenza. (240, 241) 2) Le complicanze della RFA sono più frequenti e gravi di quelle della PEI.
CASL	La PEI non è efficace come la RFA ma può essere utilizzata in alternativa a questa in relazione a sedi particolari dei noduli o in combinazione.	3) Le controindicazioni (per rischio di complicanza o di inefficacia) all'uso della RFA sono più frequenti che per l'impiego di PEI.
AIOM	Come EASL	
KLCSG	La termoablazione è superiore alla alcolizzazione percutanea in termini di effetti antineoplastici e di sopravvivenza. Quest'ultima può essere considerata in alternativa alla termoablazione quando questa non sia eseguibile. La sopravvivenza può essere migliorata mediante la combinazione di RFA e TACE in pazienti con tumori fra 3 e 5 cm di diametro se la resezione non è possibile.	4) Seppur non vi siano studi mirati in letteratura, l'uso della CEUS dopo ogni sessione di PEI al fine di identificare i tessuti vitali, bersaglio delle successive sessioni, ha i presupposti teorici per migliorare l'efficacia della PEI rispetto all'era pre-CEUS, in cui la PEI fu sviluppata.
JSH	Argomento non specificamente trattato	
AISF	La RFA, quando tecnicamente fattibile è da preferire alla PEI data la sua miglior efficacia.	

Raccomandazioni:

- Limitata ai casi in cui vi sia controindicazione alla RFA ed alla resezione chirurgica



HEPATOBIILIARY MALIGNANCIES

Systematic Review of Randomized Trials for Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Ablation Therapies

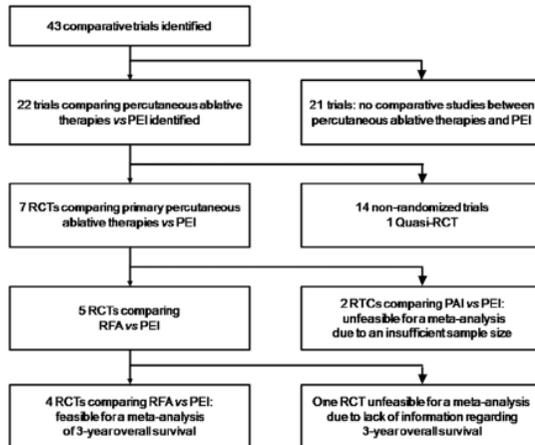
Yun Ku Cho,¹ Jae Kyun Kim,¹ Mi Young Kim,¹ Hyunchul Rhim,² and Joon Koo Han³

윤규초¹, Jae Kyun Kim¹, Mi Young Kim¹, Hyunchul Rhim², and Joon Koo Han³

Ablation Therapies

Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Ablation Therapies

Systematic Review of Randomized Trials for



Author, Journal, year	Patients
Lin, Gastroenterology 2004	157
Lin, Gut 2005	124
Shiina, Gastroenterology 2005	232
Brunello, Scan J Gastroen 2008	139
Overall	652

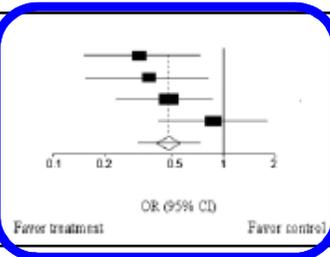
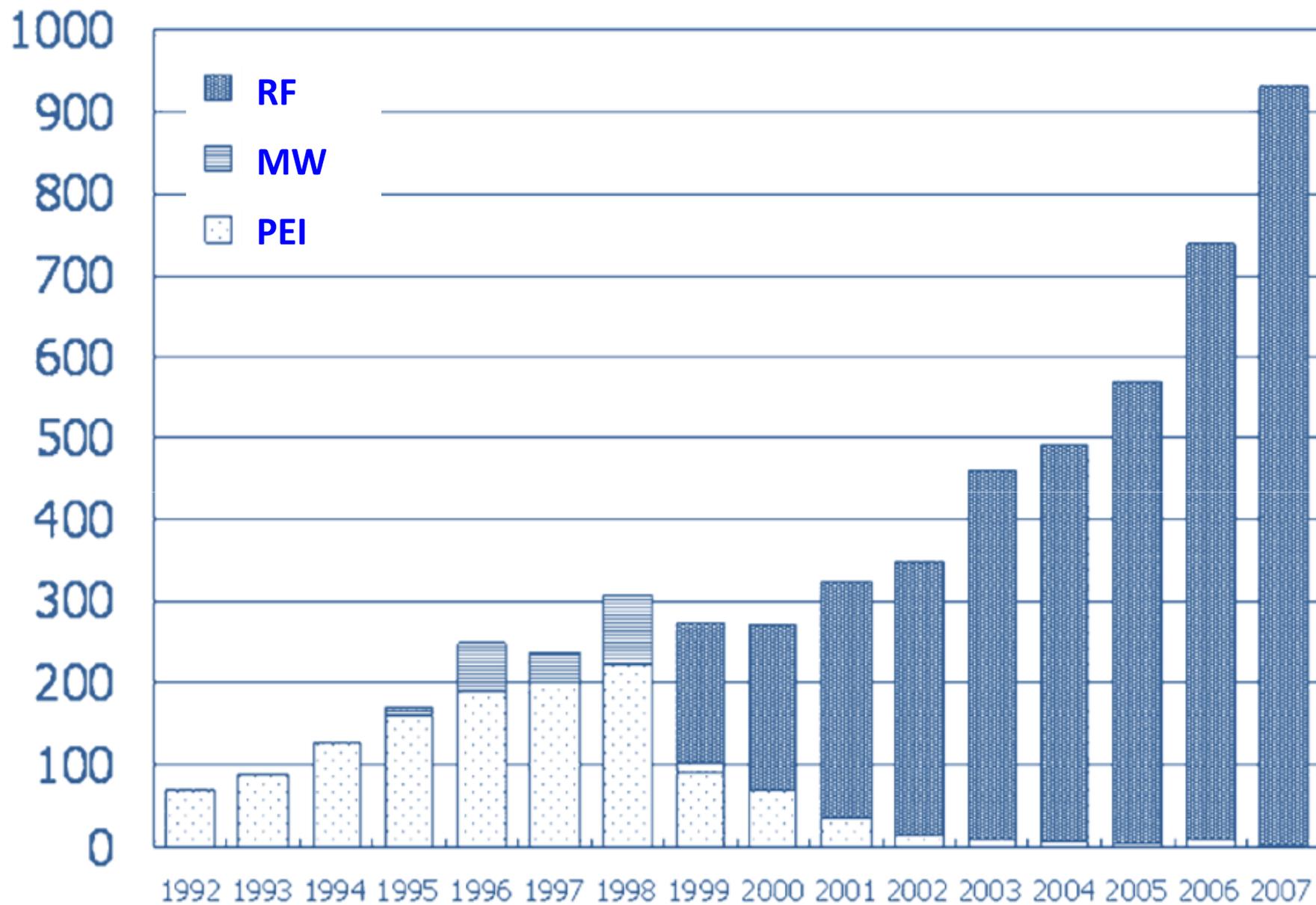
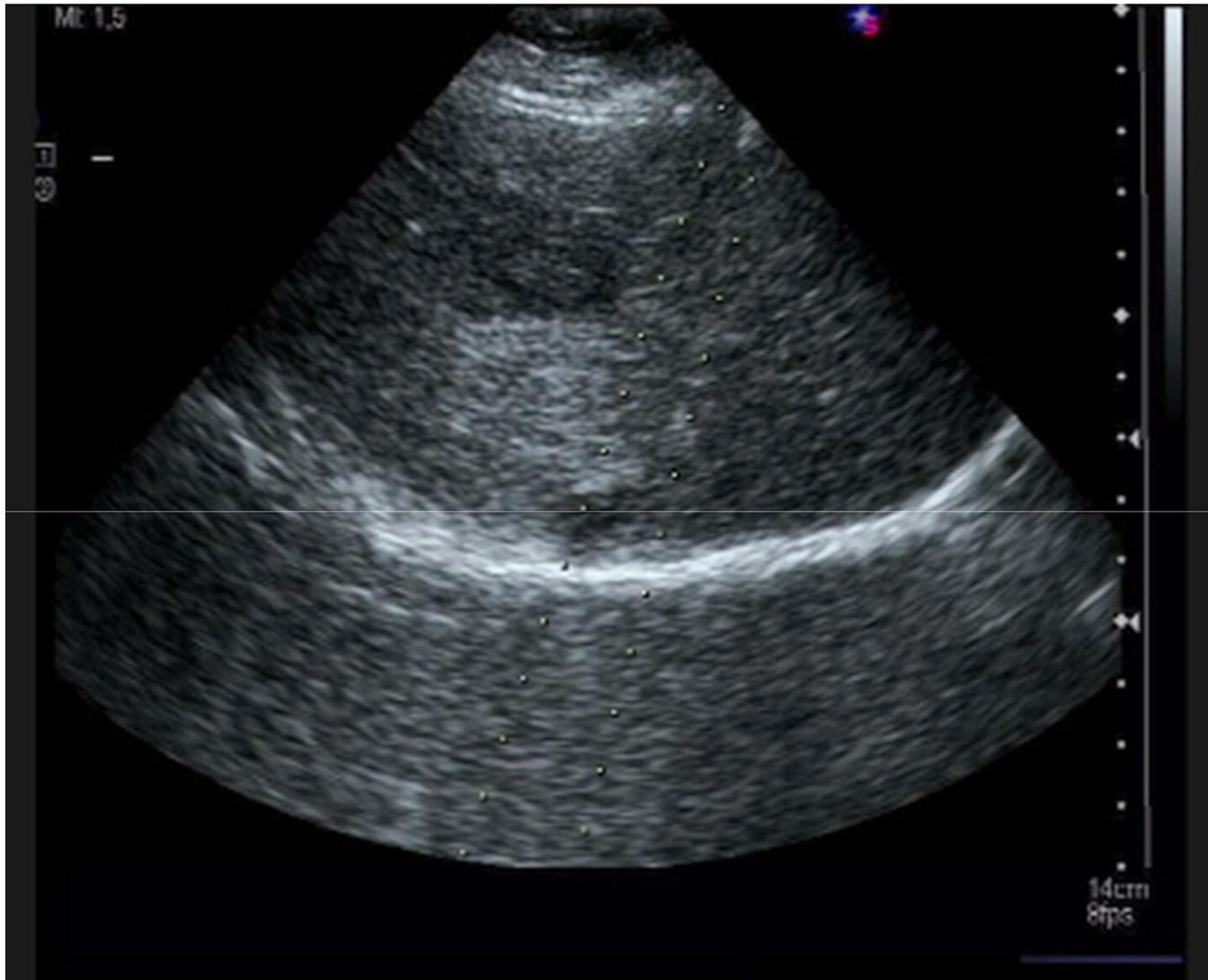


Table 4. Prognosis of Patients Reported in the Randomized Controlled Trials Included in a Meta-analysis of Radiofrequency Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection Therapies for Hepatocellular Carcinoma

Study	No. of Patients	No. of Tumors	Initial Complete Response per Tumor (%)	Initial Complete Response per Person (%)	1-Year Survival Rate (%)	2-Year Survival Rate (%)	3-Year Survival Rate (%)
Lin et al. ²¹							
RFA	52	69	92.8	96.1	90	82	74
PEI	105	134	87.3	91.4	87	62	48
Lin et al. ²²							
RFA	62	78	96.2	96.8	93	81	74
PEI	62	76	88.2	88.7	81	66	51
Shiina et al. ²³							
RFA	118	187	100	100	97	91	81
PEI	114	192	100	100	91	81	67
Brunello et al. ²⁴							
RFA	70	ND	ND	95.7	ND	ND	63
PEI	69	ND	ND	65.6	ND	ND	59





Termoablazione

TERMOABLAZIONE		
	Raccomandazione	Commento
EASL	<p>L'ablazione percutanea con radiofrequenza(RFA) o alcolizzazione percutanea è considerata lo standard of care per pazienti in classe BCLC 0-A non candidabili alla chirurgia.</p> <p><u>La radiofrequenza è raccomandata in prima istanza in tumori inferiori ai 5 cm per il significativo miglior controllo locale della malattia. L'alcolizzazione è raccomandata nei casi in cui la RFA non sia eseguibile.</u></p>	<p>1) Quattro studi randomizzati non hanno documentato una superiorità della resezione rispetto all'ablazione percutanea, in termini di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia (111, 216-218)</p> <p>Tuttavia tutti questi studi soffrono di importanti vizi metodologici che non permettono di disporre di evidenze incontrovertibili. Un quinto studio randomizzato, eseguito su 230 pazienti con HCC entro i criteri di Milano, segnala una superiorità della resezione (con mortalità peri-operatoria nulla) rispetto alla RFA, indipendentemente dalle dimensioni e focalità dell'HCC (115).</p>
CASL	<p>I pazienti con singolo nodulo inferiore a 2,5 cm rappresentano i candidati ideali per RFA. <u>La RFA può inoltre essere utilizzata per pazienti con HCC < 4 cm non candidabili a resezione o trapianto.</u></p>	<p>Infine, uno studio di confronto fra resezione e RFA non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza globale per i pazienti con HCC in stadio BCLC sia molto precoce sia precoce, dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Il vantaggio osservato con la resezione in termini di sopravvivenza libera da recidiva veniva probabilmente compensato dalla maggiore ripetibilità dell'ablazione riportata nel gruppo sottoposto a RFA (219) .</p>
AIOM	<p>Nel caso di HCC bi- o tri-focali che rientrino nei criteri di Milano con assenza di comorbilità e di ipertensione portale clinicamente evidente, con localizzazione monolobare o monosegmentaria dei noduli o per noduli < 3 cm, la resezione chirurgica sembra preferibile alle tecniche ablativ</p>	
KLCSG	<p>La RFA è una tecnica efficace e comparabile alla resezione in termini di sopravvivenza per noduli singoli ≤ 3 cm.</p>	<p>2) Rispetto alla resezione, l'ablazione è gravata da tassi di morbidità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori (115, 216)</p>
JSH	<p>La RFA rappresenta la seconda scelta di trattamento per pazienti con singolo nodulo inferiore a 3 cm. Non c'è una priorità di trattamento fra resezione e RFA per pazienti con due o tre noduli inferiori ai 3 cm</p>	<p>3) Uno studio multicentrico prospettico in pazienti con tumore singolo e fino a 2 cm riporta un tasso di necrosi tumorale completa (confermata nel follow-up) ottenuta con RFA pari al 97%. Tale risultato è stato ottenuto in assenza di mortalità riconducibile al trattamento e bassissima morbidità. Inoltre, nel sottogruppo di pazienti senza controindicazioni alla resezione chirurgica, la sopravvivenza a 5 anni ha raggiunto il 68% (110)</p>
AISF	<p>Per gli HCC <u>fino a 2 cm la termoablazione con radiofrequenze (RFA), valutata in un contesto multidisciplinare, dovrebbe essere considerata, il trattamento di prima linea in quanto, rispetto alla resezione, è gravata da tassi di morbidità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili.</u> Per i noduli di dimensioni fra 2.1 e 3 cm, la scelta fra resezione e RFA va valutata in ambito multidisciplinare caso per caso. In presenza di nodulo > 3 cm, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a resezione.</p>	<p>4) L'ablazione con approccio video-laparoscopico è una metodica sicura ed efficace (220-236).</p>

Raccomandazioni:

- Fino a 3 cm RFA trattamento di prima linea. Minore mortalità, morbidità e costi rispetto alla resezione chirurgica, con uguali tassi di sopravvivenza
- > 3 cm Resezione trattamento di prima linea

Termoablazione

	<p>Qualora non si sia ottenuta una necrosi completa con tecnica ablative, il paziente dovrebbe essere rivalutato multidisciplinariamente considerando come prima opzione la chirurgia resettiva.</p> <p>Nei pazienti non reseccabili e non trattabili con ablazione percutanea per limitata visibilità ecografica o prossimità ad organi cavi, va considerato l'impiego di un approccio video-laparoscopico, da effettuarsi presso Centro esperti.</p>	<p>5) <u>In caso di HCC superficiali sottocapsulari contigui a strutture prevedibilmente soggette a danno da calore va considerata la possibilità di creazione di ascite artificiale a scopo di permettere la termoablazione a RF o a micro-onde percutanea.</u></p> <p>6) Una analisi basata sul modello di Markov indica che la resezione assicurerebbe al paziente in cui la distruzione completa del tumore con RFA sia fallita una probabilità di sopravvivenza simile a quella del paziente sottoposto a resezione come terapia iniziale. Inoltre, l'opzione RFA seguita da resezione "rescue" risulterebbe l'approccio preferibile se la mortalità chirurgica è > 1% o il rischio di persistenza/recidiva locale di malattia dopo RFA è < 1.9% (216)</p> <p>7) L'ablazione con micro-onde si sta diffondendo nella pratica clinica, dimostrando ottimi profili di sicurezza ed efficacia (237, 238)</p> <p>8) Rispetto alla RFA, i risultati di tale tecnica sarebbero meno condizionati dalla prossimità della lesione ai vasi. Tuttavia, nell'unico studio clinico randomizzato disponibile, l'ablazione con micro-onde ha dimostrato, rispetto alla RFA, un'equivalenza terapeutica, ottenuta però con un maggior numero di sessioni di trattamento (Shibata, 2002)</p>
<p>Tutte le altre</p>	<p>Altre terapie ablative quali le microonde o la crioblazione sono ancora in corso di validazione.</p>	<p>Il trattamento di termoablazione a micro-onde è andato evolvendosi e perfezionandosi dal punto di vista tecnico negli anni. Tale tecnica richiede in genere aghi elettrodo di calibro lievemente maggiore rispetto alla RFA, ma viene riportata produrre zone di necrosi più ampie (non necessariamente con tutte le tipologie di aghi elettrodo) in un tempo più rapido rispetto alla RFA. Una recente meta-analisi su 774 pazienti ha riportato tassi di recidiva locale sovrapponibili in caso di ablazione con micro-onde o RFA, ma con una tendenza a tassi di recidiva più bassi con micro-onde nel caso dei noduli di più grandi dimensioni(239).La sopravvivenza a 3 anni non appariva differente tra le due metodiche, ma il tasso di complicazioni mostrava una tendenza non statisticamente significativa per più frequenti complicazioni con ablazione con micro-onde (OR 1.63, 95% CI 0.88–3.03, p=0.12).La tipologia di paziente per il quale può essere consigliata la ablazione con micro-onde resta <u>pertanto non ben definita, ma sembra orientarsi verso pazienti con HCC tra 3 e 4 cm non suscettibili di resezione chirurgica.</u></p> <p>Per HCC non idoneo a chirurgia, ubicato in sedi non suscettibili di termoablazione per il rischio di danno termico, né di PEI e non suscettibile di trattamento di chemioembolizzazione, è stato suggerito l'uso della elettroporazione. Tuttavia tale tecnica va ancora considerata in evoluzione nel contesto dell'HCC, specie con approccio percutaneo, e va eseguita in centri esperti in quanto è richiesta anestesia generale con curarizzazione e grande esperienza dell'operatore.</p>

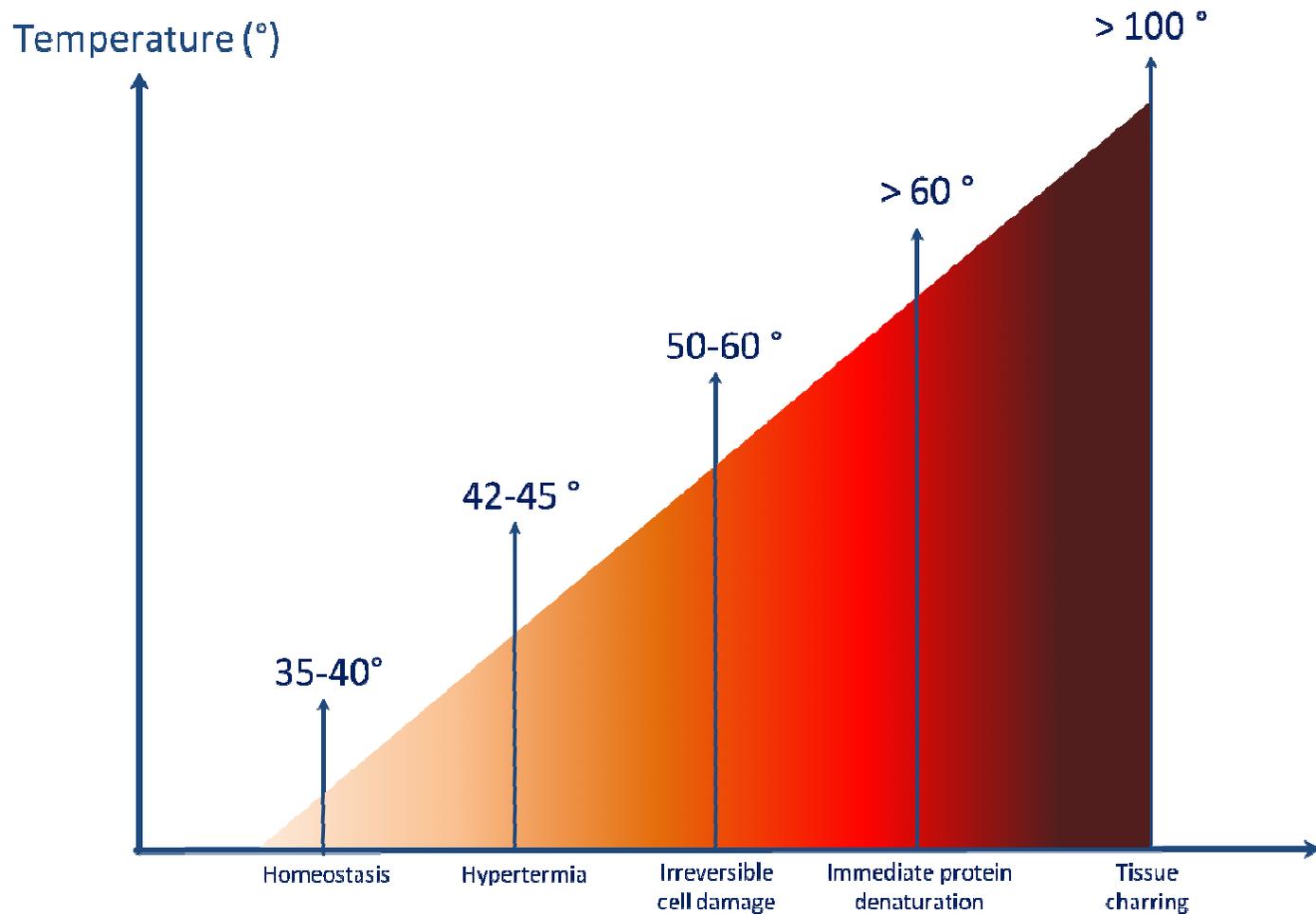
Come funzionano...

Tecniche di ablazione: interazione Tessuto/Temperatura

L'interazione tra i tessuti e l'energia termica può produrre differenti tipi di risposta a partire dalla semplice ipotermia/ipertermia, sino alla vaporizzazione tissutale o al congelamento. Sia la l'ablazione per radiofrequenza (RFA) che quella per microonde (MW) sono basate sull'incremento della temperatura.

- **< 20 ° C** Congelamento tissutale
- **0 – 35 ° C** Ipotermia
- **35 - 40 ° C** Normotermia
- **42 - 46 ° C** Ipertermia
- **46 - 48 ° C** Danno cellulare irreversibile per esposizioni > 45 minuti
- **50 - 52 ° C** Necrosi coagulativa per esposizioni di 4-6 minuti
- **60-100 ° C** Necrosi coagulativa istantanea
- **> 110 ° C** Vaporizzazione tissutale

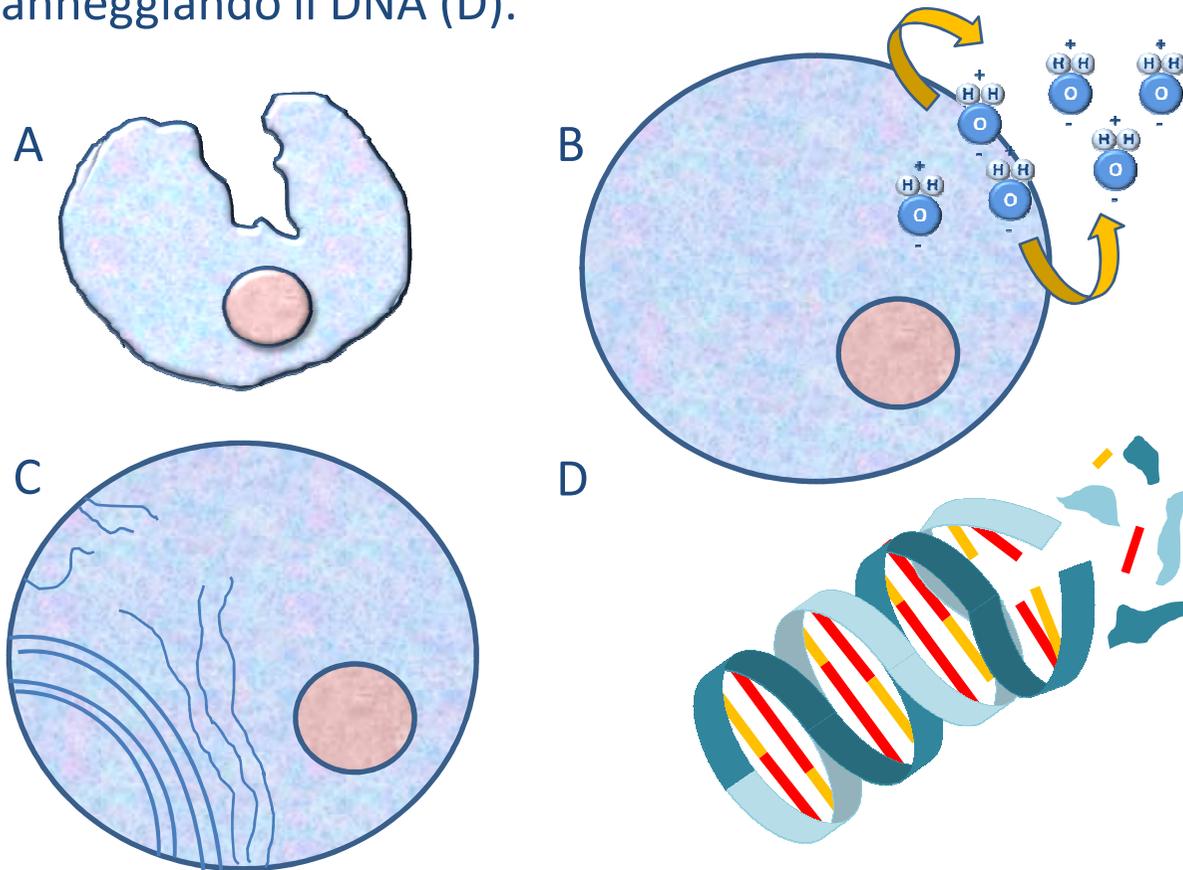
Tecniche di ablazione: interazione Tessuto/Temperatura



L'ipertermia determina danno tissutale in diversi modi. L'entità del danno è funzione della temperatura esercitata e del tempo di esposizione.

Tecniche ablativo: meccanismi di danno tissutale

L'ipertermia generata tramite RFA e MW causa danno tissutale alterando la membrana cellulare (A), determinando disidratazione cellulare (intra- ed extra-cellulare) (B), denaturalizzando il citoscheletro e l'architettura cellulare (C) e infine danneggiando il DNA (D).



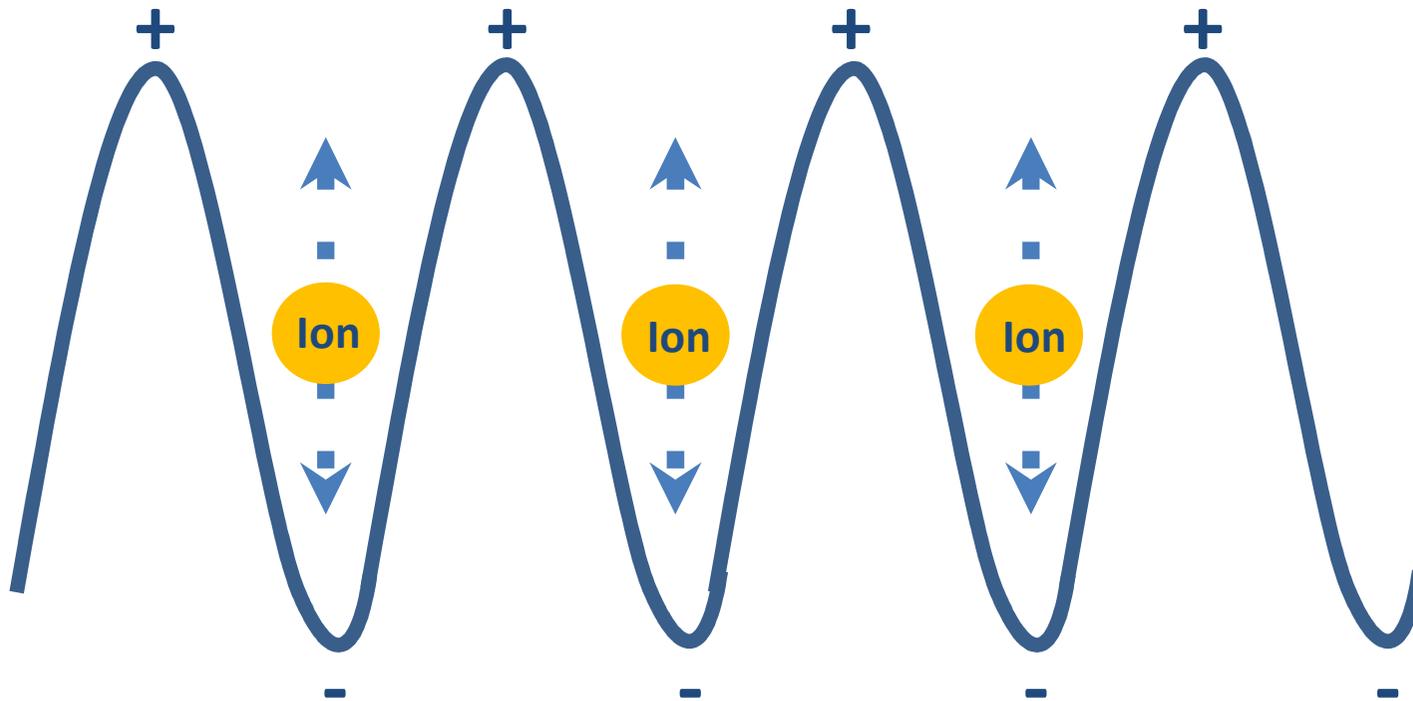
RFA: meccanismo di danno tissutale

Il danno tissutale determinato dalla RFA è ottenuto partendo da circa 50° C, a cui segue un progressivo aumento della temperatura dipendente da tre fattori:

- . Distanza dagli elettrodi
- . Intensità della RFA
- . Durata dell'applicazione dell'RFA.

La corrente è applicata sino a che il generatore percepisce l'incremento dell'impedenza tissutale.

RFA: fisica



L'RFA è simile alla elettrocauteterizzazione, nelle quali la fonte di calore è una corrente alternata ad alta frequenza (da 100 a 500 kHz), tipicamente 460 kHz, che produce agitazione ionica nell'area limitrofa agli elettrodi.

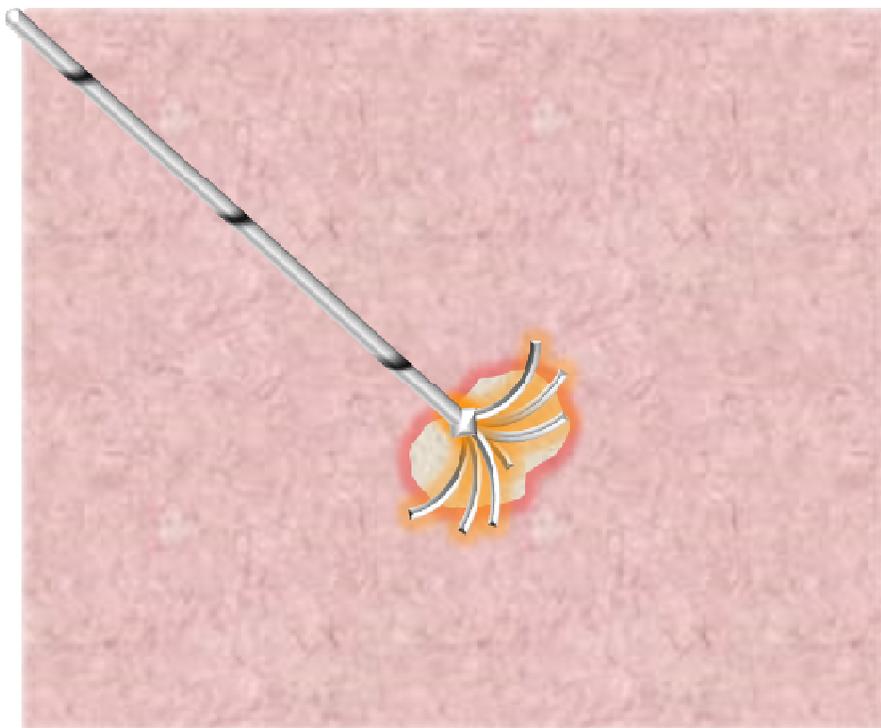
RFA: fisica

La corrente può essere applicata utilizzando una modalità “monopolare” o “bipolare”.

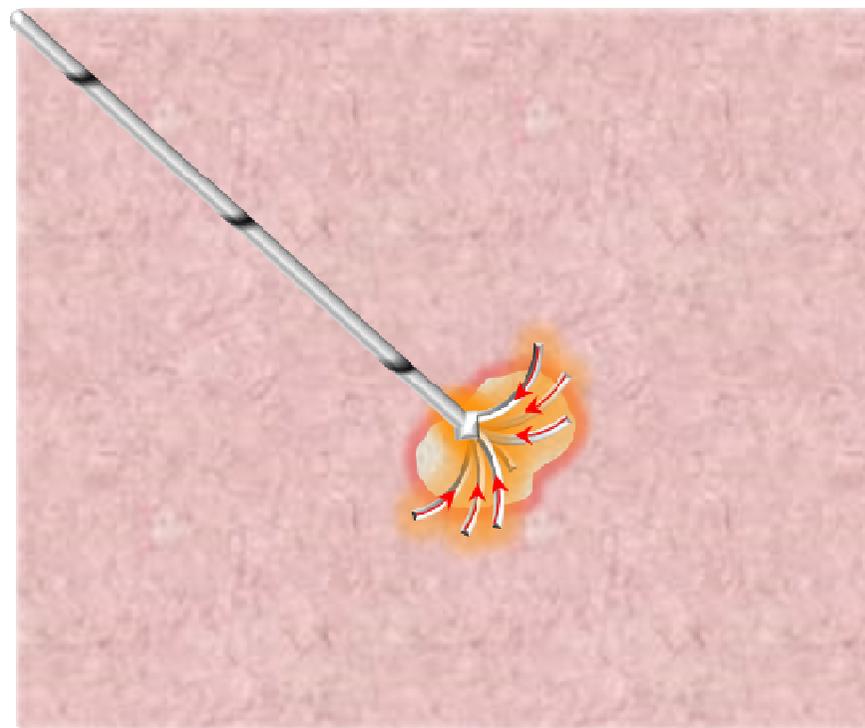
Nella tipologia **monopolare**, un singolo elettrodo interstiziale viene utilizzato per rilasciare corrente nel sito del tumore, mentre degli elettrodi di superficie (**piastre di messa a terra**) completano il circuito elettrico attraverso il corpo.

Nella modalità **bipolare**, la corrente circola tra due elettrodi interstiziali, determinando un riscaldamento più efficace e più mirato nell'area compresa tra gli elettrodi, **senza** la necessità di posizionare le **piastre** di scarico; d'altro canto, però, la tecnica **monopolare** risulta più semplice e **meno invasiva**, in quanto non richiede l'inserimento di un elettrodo aggiuntivo.

Stadi ablazione RFA



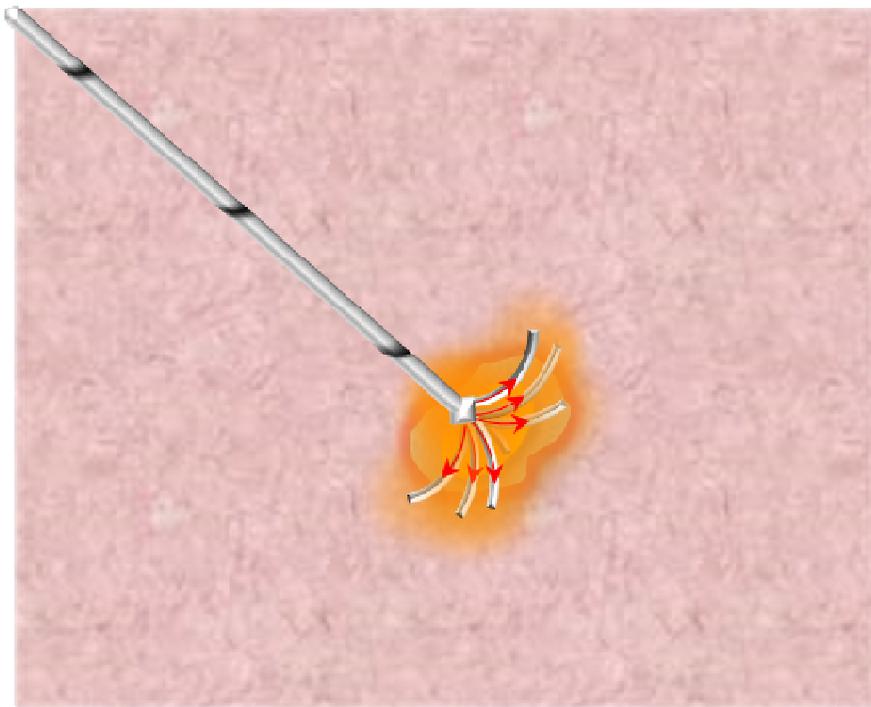
“Frictional Heating”



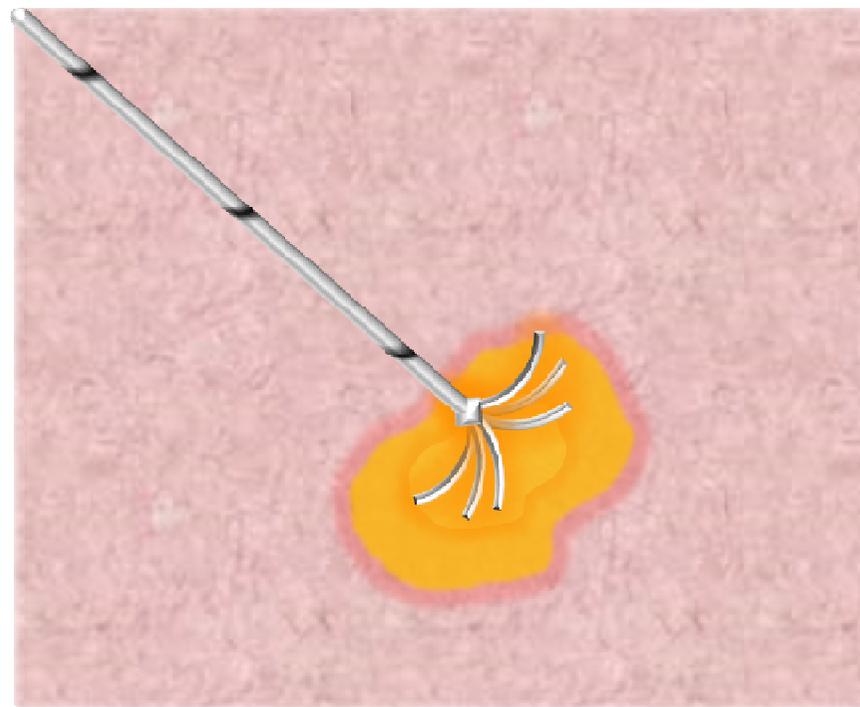
Conductive heating

Ciò determina calore attraverso frizione ionica. Questo calore si propaga nei tessuti circostanti per conduzione, se vengono applicati determinati valori di potenza e durata. Tali vibrazioni ioniche causano il riscaldamento resistivo dei tessuti che circondano l'elettrodo per effetto Joule.

Stadi ablazione RFA



Conduction over time

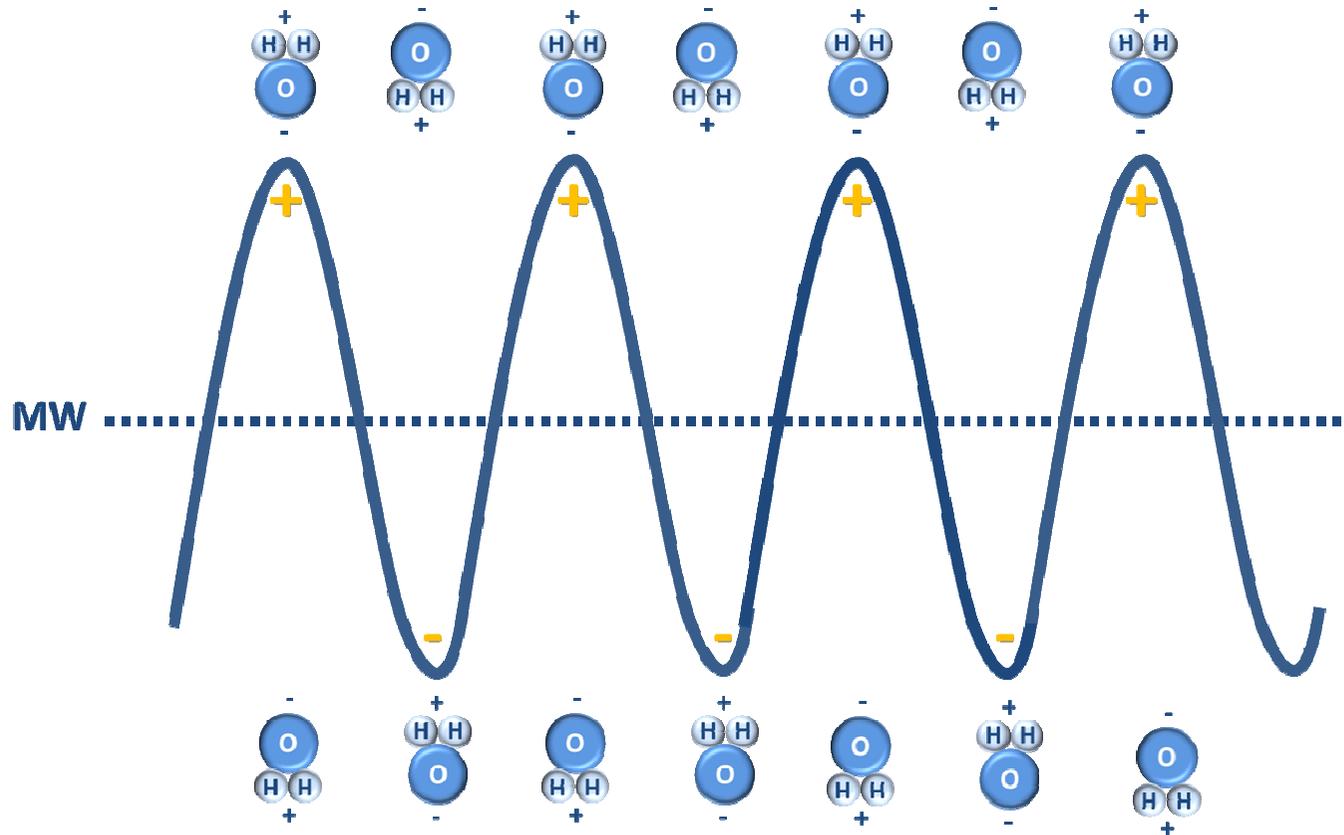


Coagulative necrosis

La conduzione del calore per periodi temporali adeguati permette di erogare energia ablativa a tutta la lesione target. La necrosi coagulativa è raggiunta grazie ad esposizione prolungata alle temperature letali.

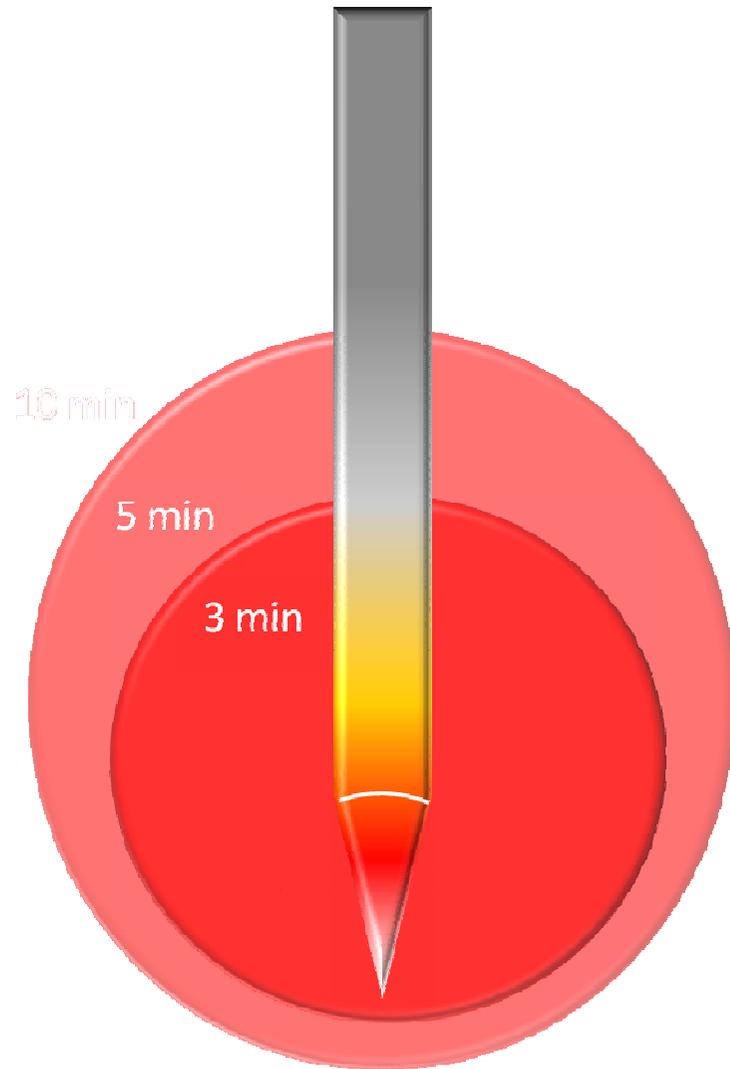
MW: meccanismo di danno tissutale

Le microonde si collocano tra i raggi infrarossi e le onde radio, con frequenze comprese tra 300 MHz e 2450 GHz corrispondenti a lunghezze d'onda tra 1 m e 1 mm.



L'asimmetria nella distribuzione di cariche elettriche negative e positive al livello atomico o molecolare (intrinseca o indotta da un campo esterno) porta alla formazione di dipoli elettrici, i quali tendono a mantenere l'allineamento con un eventuale campo elettrico applicato dall'esterno. Ne segue che, in presenza di un campo alternato, tali dipoli ruotano di continuo, sperimentando una sorta di attrito che determina la conversione di una parte dell'energia del campo applicato in calore: tale fenomeno va sotto il nome di riscaldamento dielettrico

MW: caratteristiche

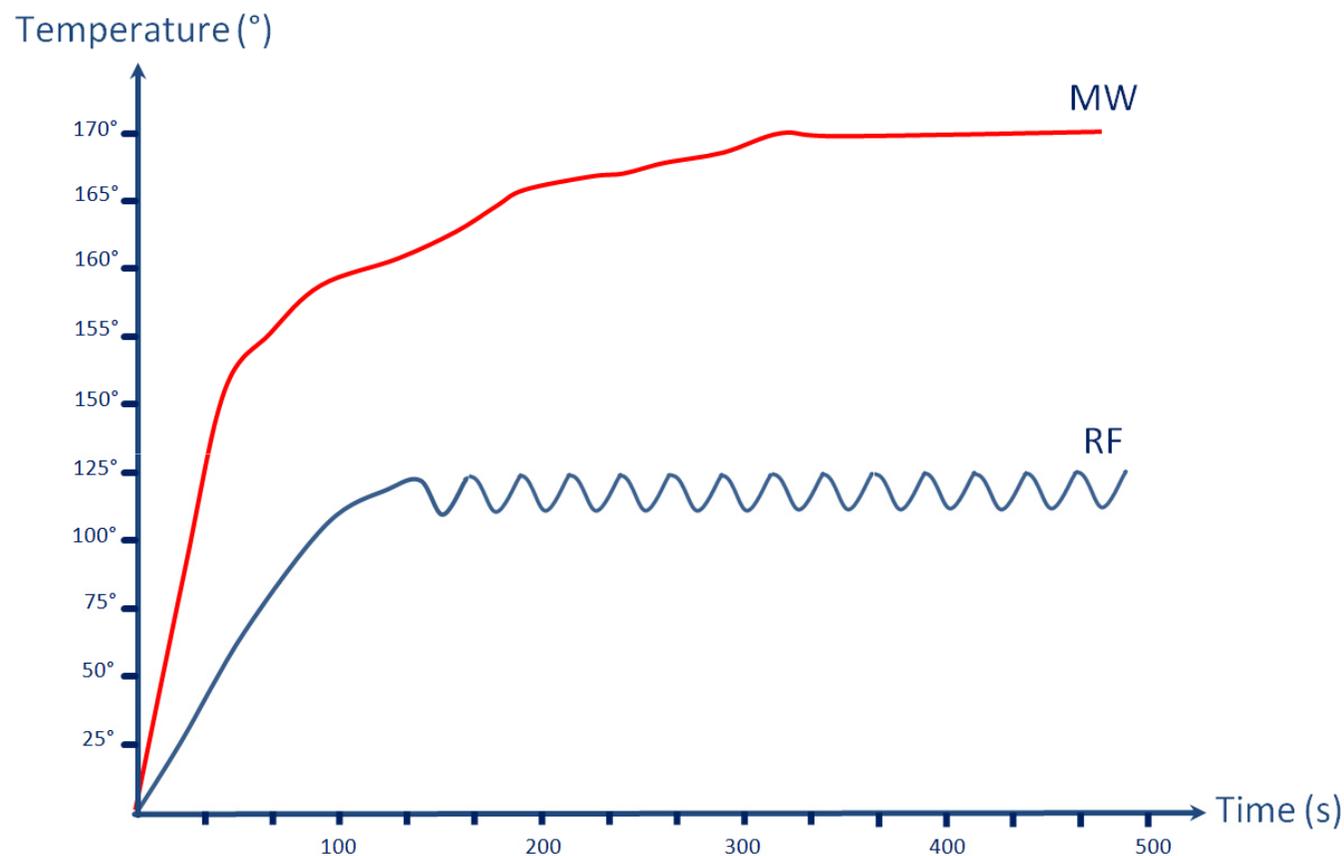


Le antenne da microonde:

- non hanno forme ad uncino
- Possono essere usate simultaneamente, tutte connesse al medesimo generatore
- Non necessitano di piastre

L'area di ablazione aumenta in funzione al tempo di applicazione. Il calore e la potenza applicati durante la procedura, sono direttamente dipendenti dalla geometria dell'antenna utilizzata.

Tecniche di ablazione: RFA vs MW



Paragonata alla RFA, una procedura di ablazione eseguita con microonde ottiene temperature significativamente più alte in un tempo più breve, permettendo ablazione di tumori di diametro più grande in una singola applicazione.

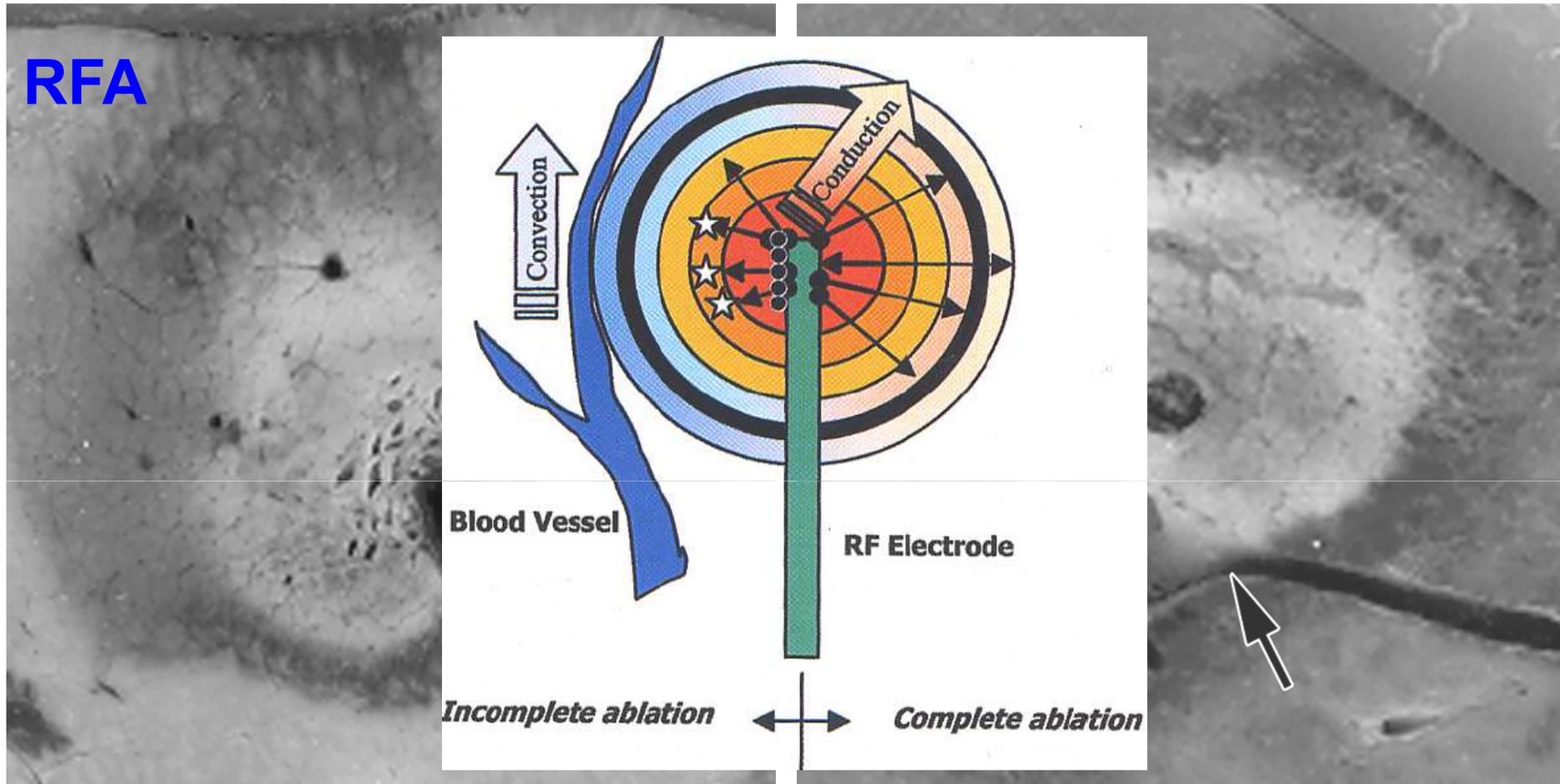
Tecniche di ablazione: RFA vs MW



Velocità di riproduzione x 10

F.T. Lee - Università del Wisconsin – ECIO 2014

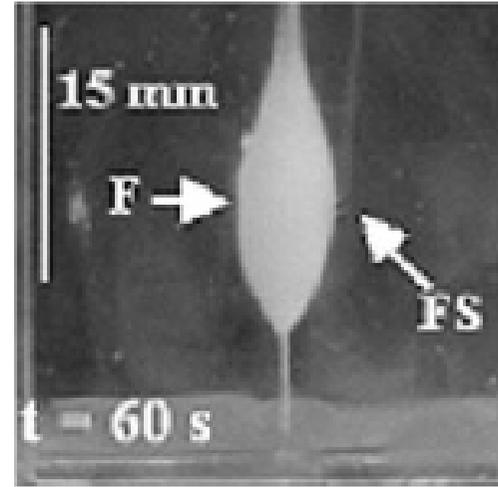
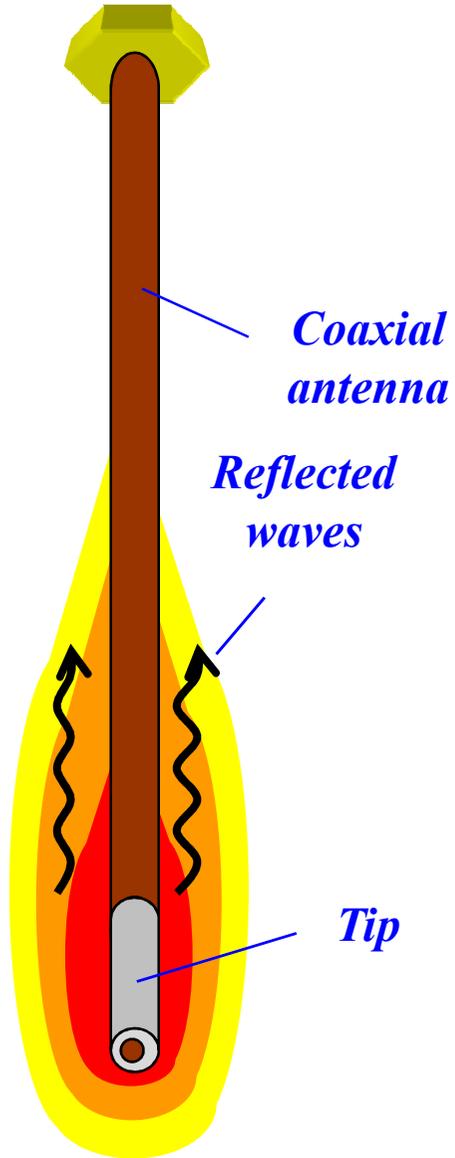
Tecniche di ablazione: RFA vs MW



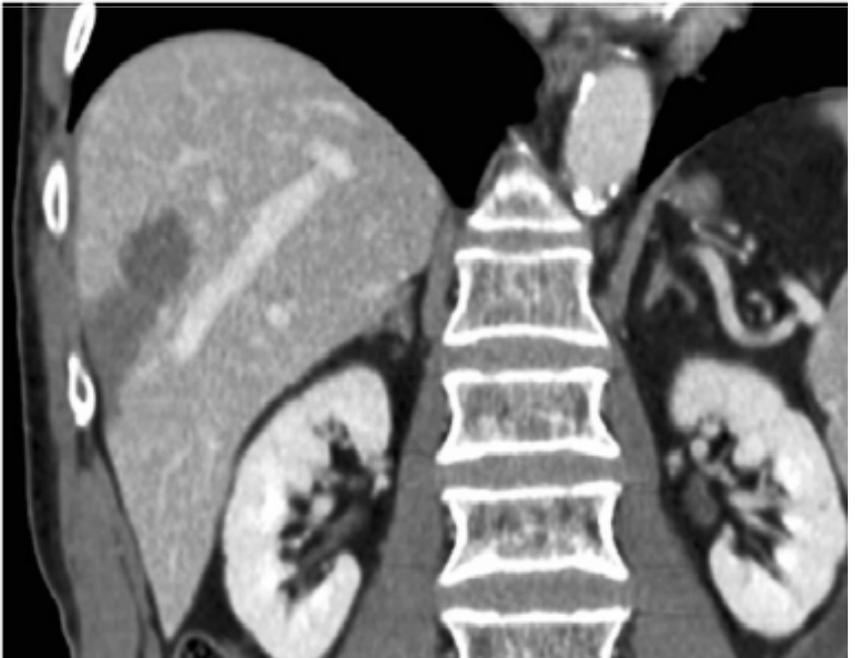
Sezioni anatomiche di fegato porcino trattato con le due metodiche d'ablazione a confronto. L'RFA mostra un significativa zona di deflazione dell'area di necrosi coagulativa a causa dell' "heat-sink effect" non evidente dopo ablazione con microonde.

Wright A S et al. Radiology 2005

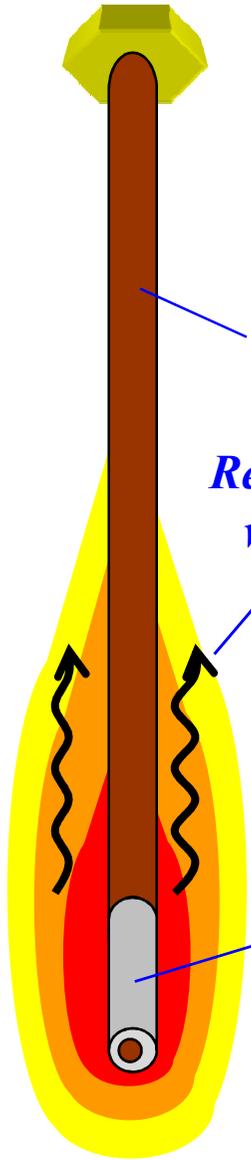
MW
Generatori 1-2
generazione



- Lesioni non sferiche
- Sovrarisaldamento dello shaft
- "Back heating"

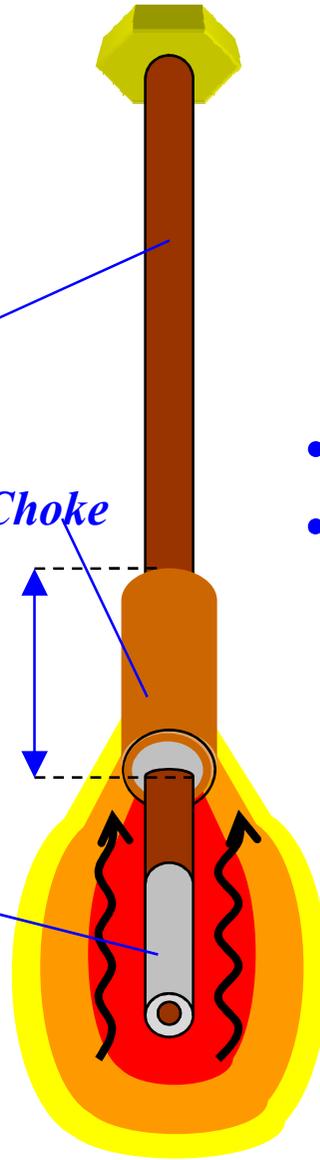


MW
Generatori 1-2
generazione

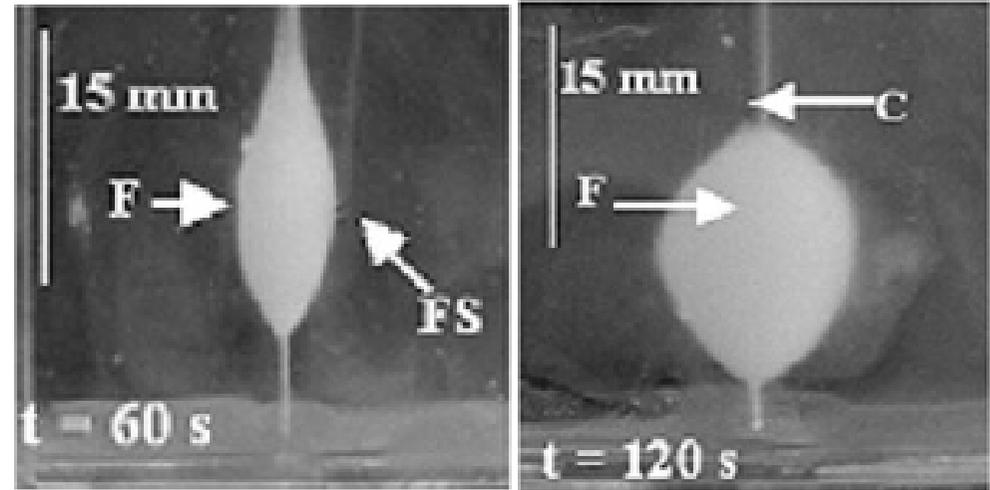


11-13 G

MW
Generatori 3-4
generazione



14-18 G



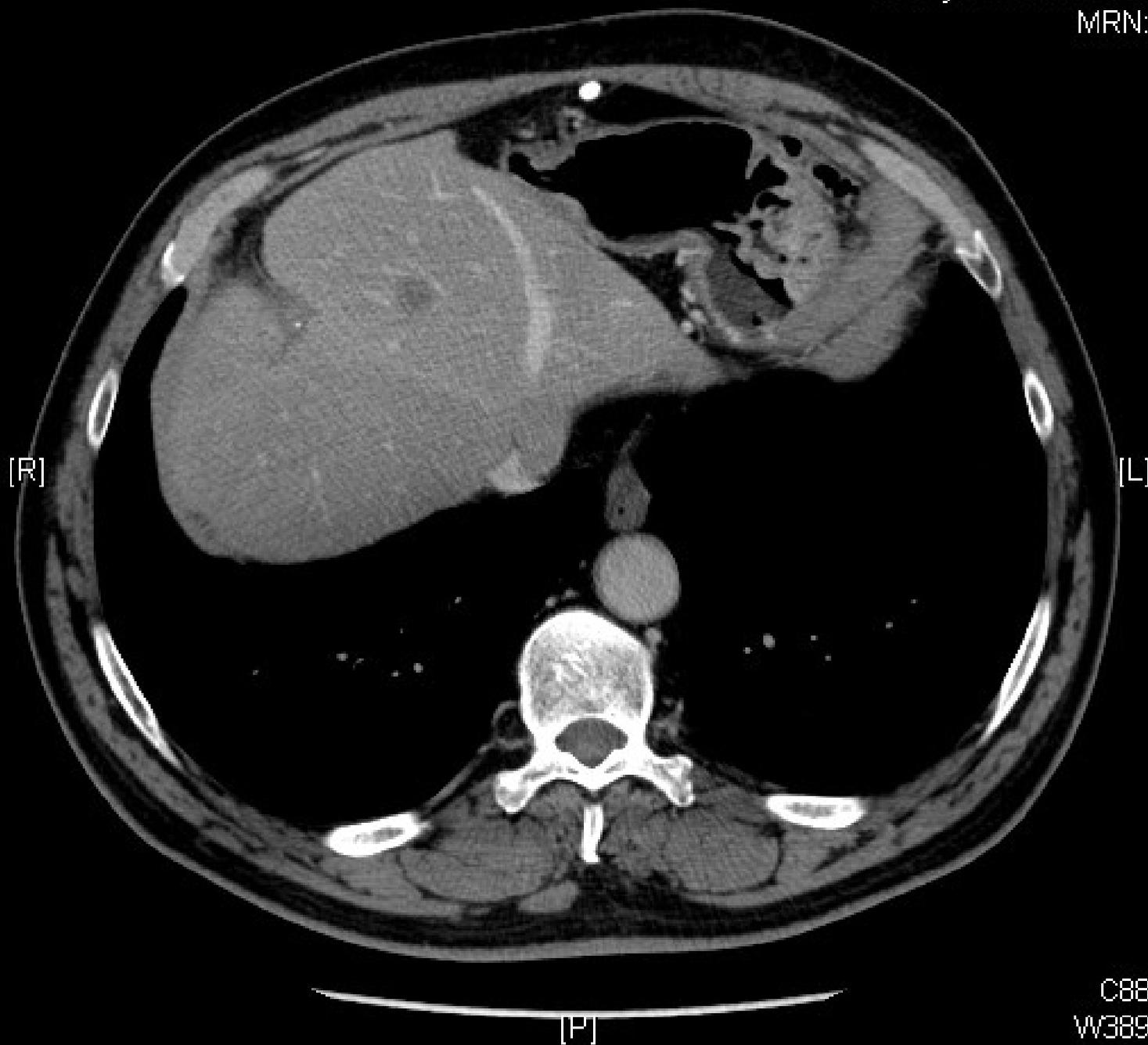
- Lesioni sferiche
- Riduzione di Sovra-riscaldamento dello shaft e "Back heating"

Im:195

Study Date:09/04/2009

Study Time:14:14:48

MRN:

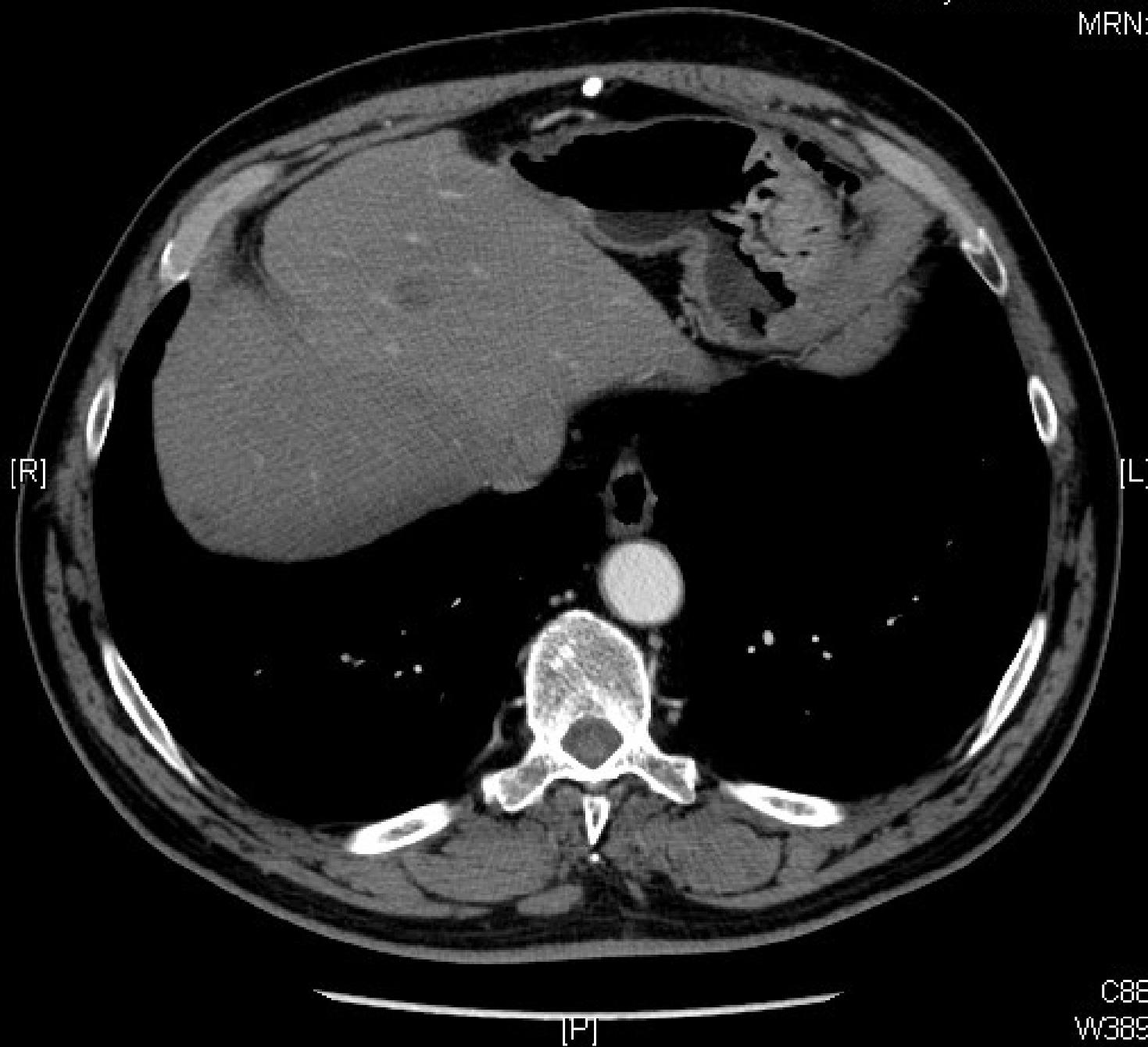


Im:93

Study Date:09/04/2009

Study Time:14.14.48

MRN:



Im:181

Study Date:10/07/2009

Study Time:14.50.08

MRN:



[R]

[L]

[P]

C60
W400

Im:19

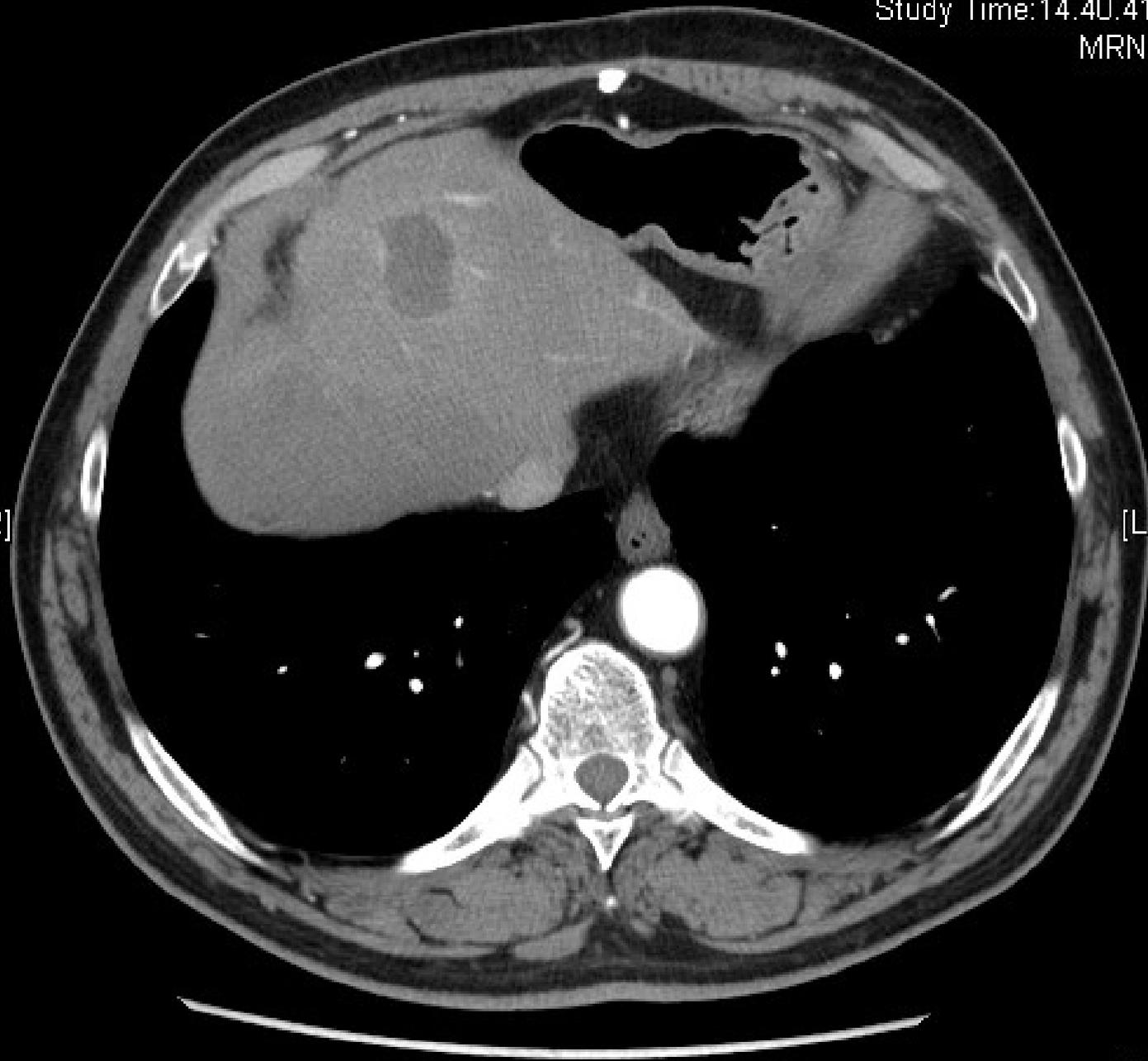
Study Date:07/10/2009

Study Time:14.40.41

MRN:

[R]

[L]



[P]

C50
W400

Im:186

Study Date:01/02/2010

Study Time:15.28.22

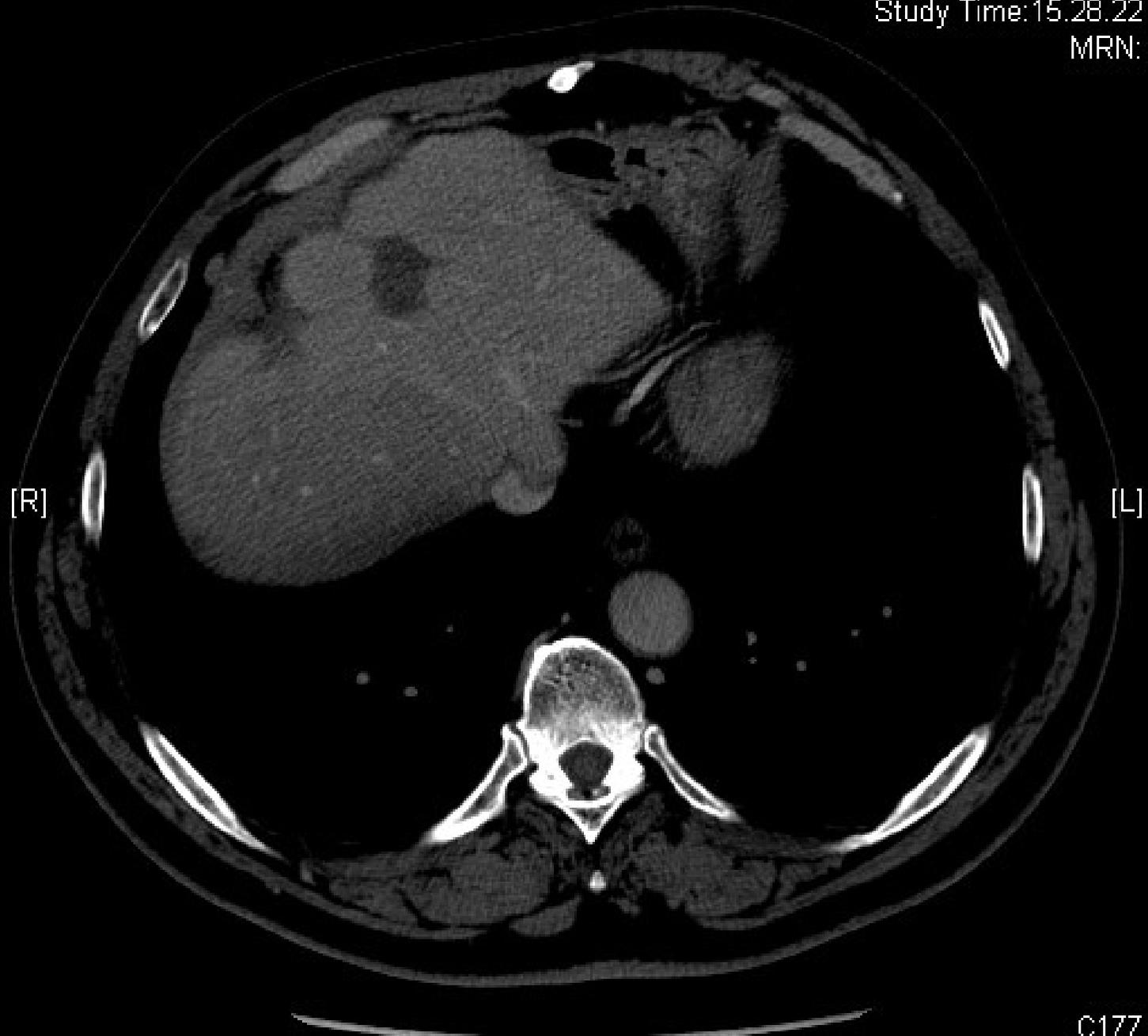
MRN:

[R]

[L]

[F]

C177
W405



Quale evidenza RFA vs MW?

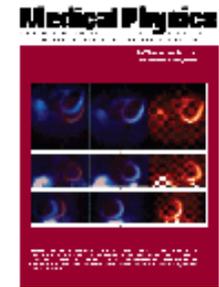
- Modelli ex-vivo
- Modelli in-vivo

- Esperienze retrospettive singolo centro
- RCTs
- Metanalisi

Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in *ex vivo* tissue

FOR POWER IN EX VIVO TISSUE

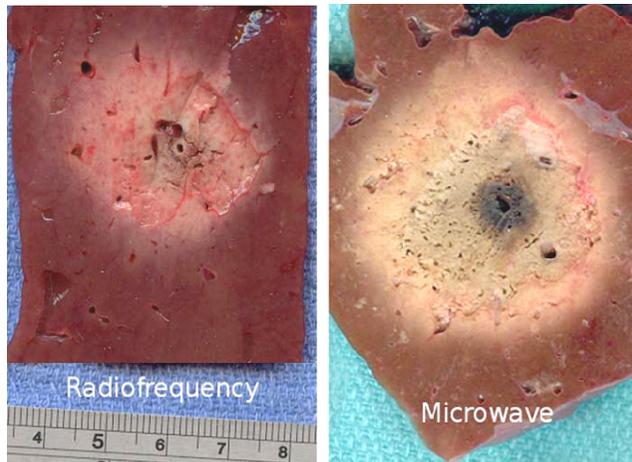
MICROWAVES CREATE LARGER ABLATIONS THAN RADIOFREQUENCY WHEN CONTROLLED



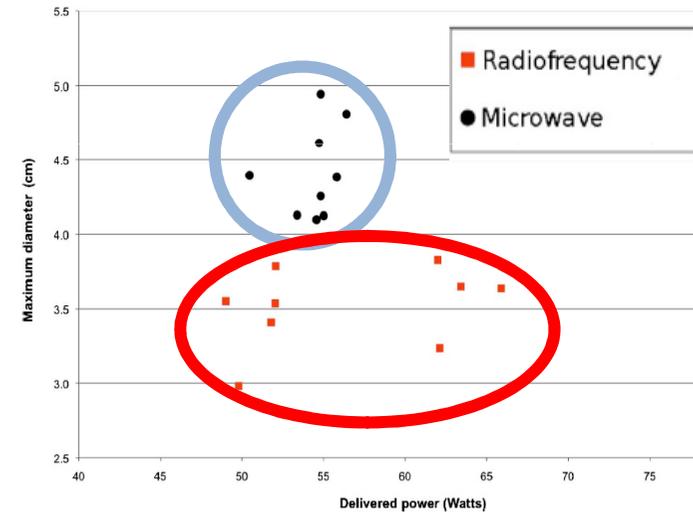
Modello *ex-vivo* di fegato bovino

TABLE I. Ablation measurements for radiofrequency and microwave ablation in liver tissue. All measurements given as mean \pm standard deviation.

	RF	MW	P-values
Power (W)	56.46 \pm 6.7	54.45 \pm 1.7	0.9314
Energy (J)	34 020 \pm 3968	32.669 \pm 1027	0.9314
Maximum diameter (cm)	3.51 \pm 0.3	4.60 \pm 0.3	<0.0001
Minimum diameter (cm)	3.27 \pm 0.2	4.15 \pm 0.3	<0.0001
Mean diameter/delivered power \times 100	6.07 \pm 0.7	8.03 \pm 1.4	<0.0001
Circularity	0.968 \pm 0.016	0.934 \pm 0.030	0.0092



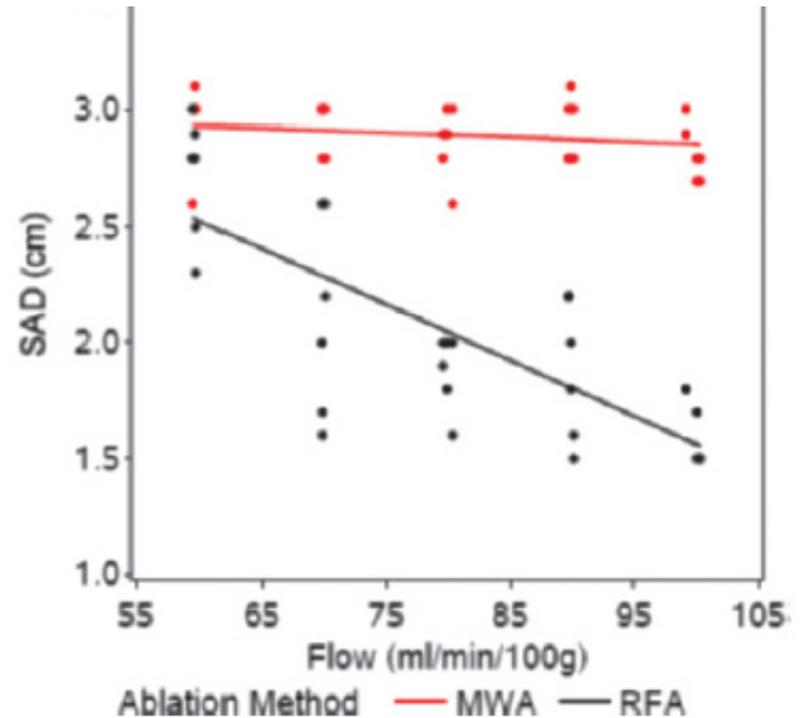
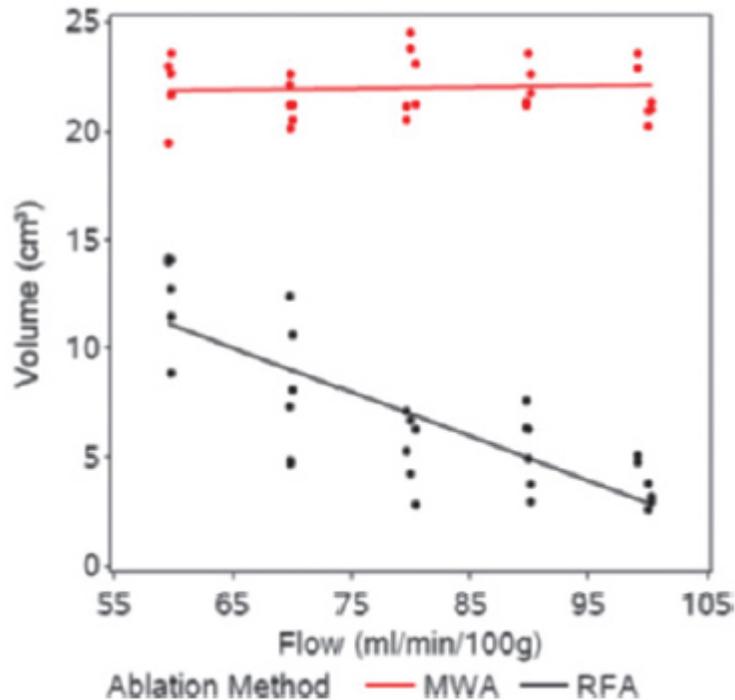
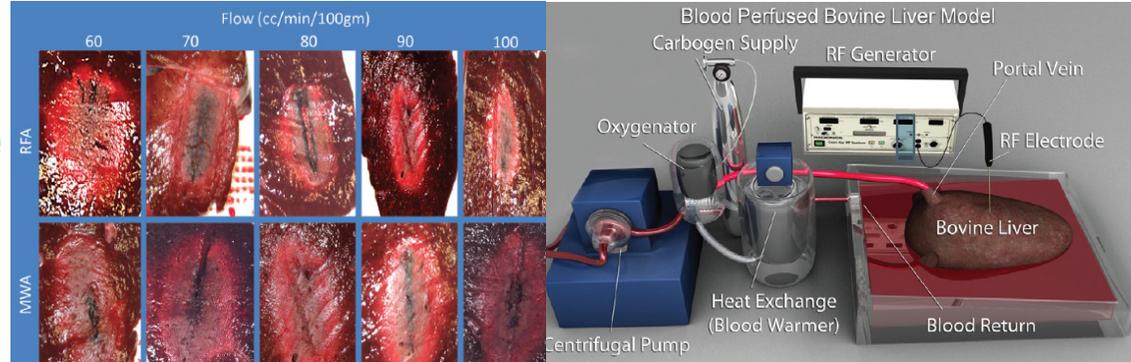
Maximum diameter



Ablazioni più estese in tempi minori con MW

Effect of Variation of Portal Venous Blood Flow on Radiofrequency and Microwave Ablations in a Blood-perfused Bovine Liver Model¹

Modello in-vivo di fegato bovino

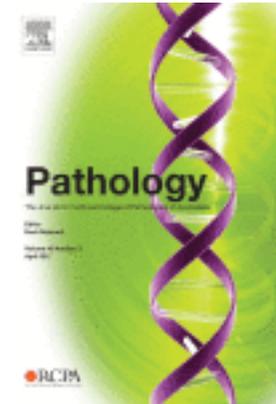


La dimensione dell'area di ablazione con RFA è altamente variabile ed è inversamente correlata al flusso portale. La dimensione dell'area di ablazione con MW è indipendente dal flusso portale.

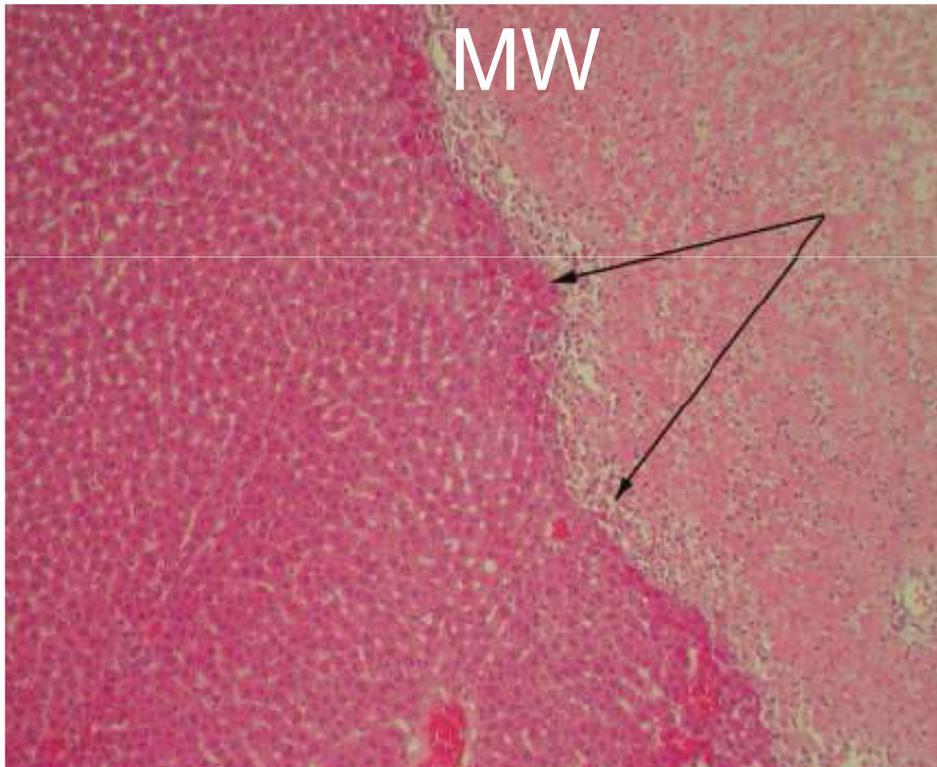
A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver

N. BHARDWAJ*, A. D. STRICKLAND*, F. AHMAD*, L. ATANESYAN*, K. WEST† AND D. M. LLOYD*

**Department of Hepatobiliary Surgery, Surgical Directorate, and †Department of Histopathology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK*



Modello in- vivo di fegato murino

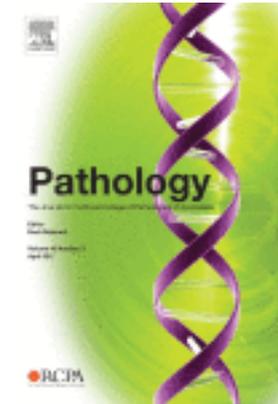


Margini netti di ablazione, anche in sede perivascolare

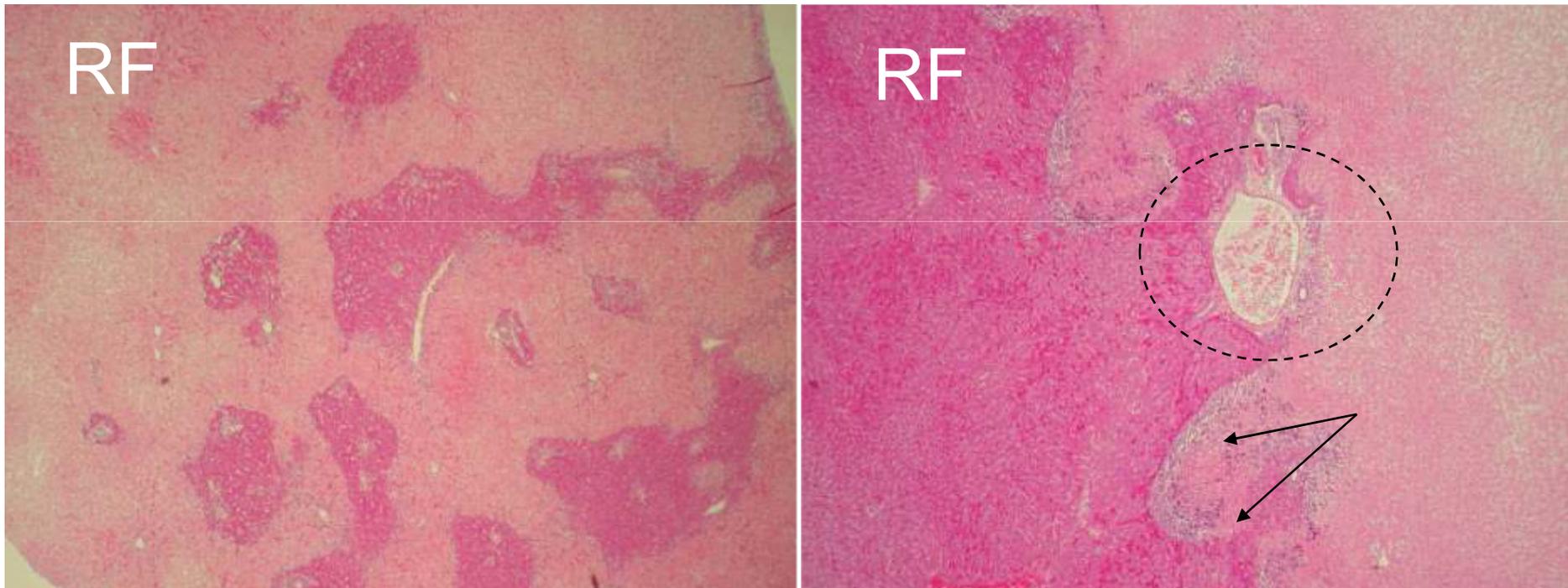
A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver

N. BHARDWAJ*, A. D. STRICKLAND*, F. AHMAD*, L. ATANESYAN*, K. WEST† AND D. M. LLOYD*

**Department of Hepatobiliary Surgery, Surgical Directorate, and †Department of Histopathology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK*



Modello in- vivo di fegato murino

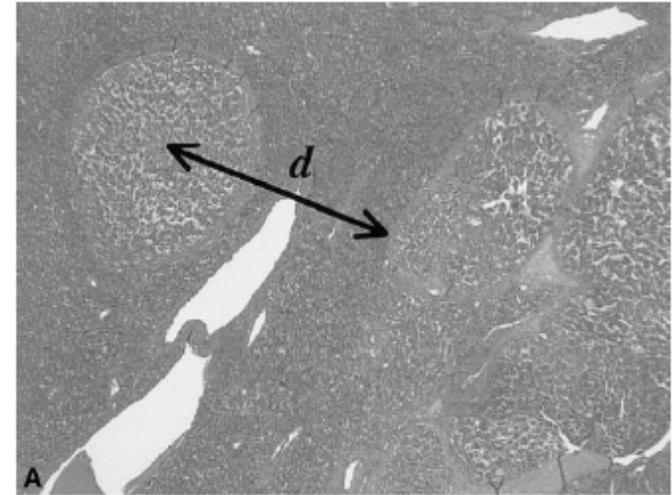


***Margini di ablazione irregolari
Sopravvivenza cellulare in sede perivascolare ed all'interno
dell'area di ablazione***

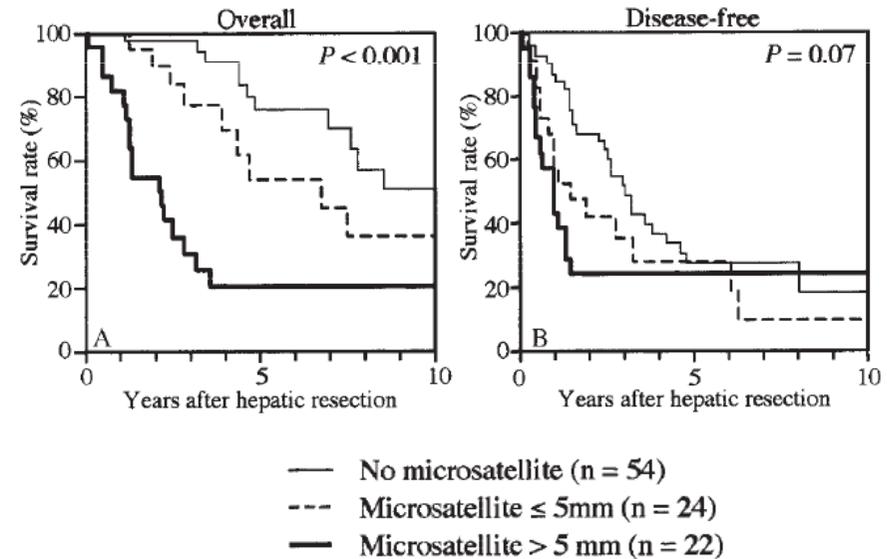
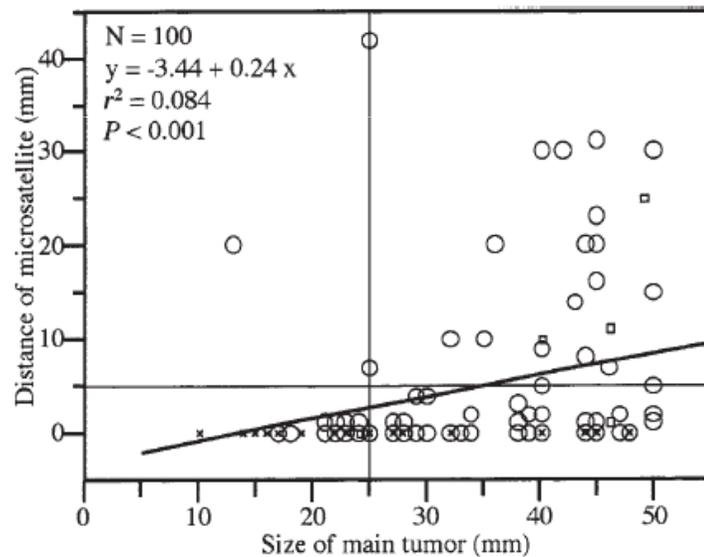


Microsatellite Distribution and Indication for Locoregional Therapy in Small Hepatocellular Carcinoma

CArcinoma
LoCoregional Therapy in Small Hepatocellular



Esame istologico su resezione chirurgica (100 pz)



Significativa correlazione tra dimensione del tumore e presenza e distanza dei microsatelliti
Presenza di microsatelliti ha un significativo impatto sulla sopravvivenza



Microwave versus Radiofrequency Ablation Treatment for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Efficacy at a Single Center

A Comparison of Efficacy at a Single Center Treatment for Hepatocellular Carcinoma:

Febbraio 2016

Retrospettivo 2001 – 2014

follow-up medio 31 mesi

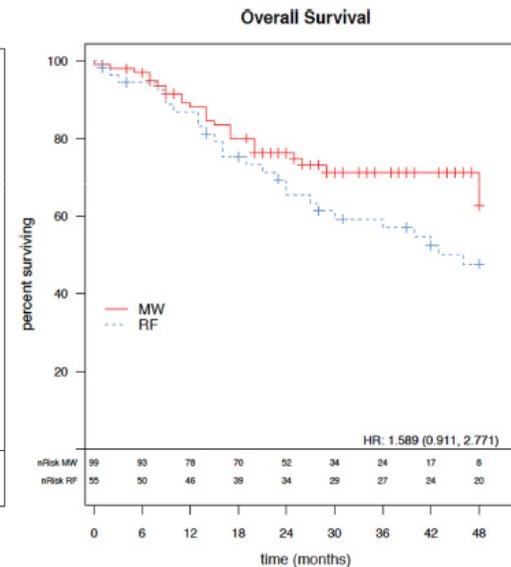
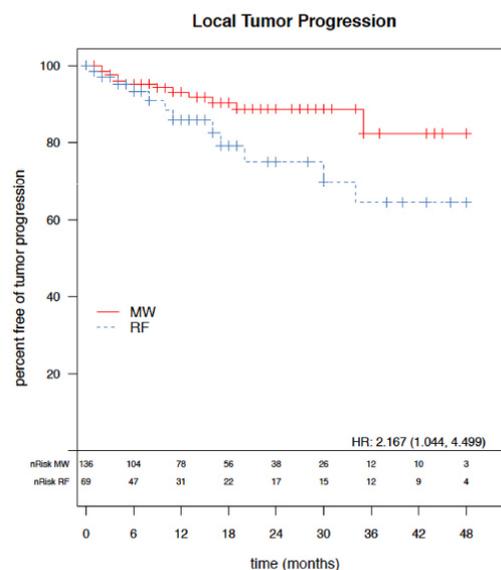
Table 1. Patient Demographics and Tumor Size

Characteristic	RF	MW	P Value
Total patients	55	99	—
Total tumors treated	69	136	—
Sex (M/F)	40/15	81/18	.22
Mean age, y (range)	62 (23–88)	61 (44–82)	.24
MELD	8.8	9.6	.39
BCLC stage			.37
0	6	16	
A	49	83	
Etiology of liver disease			.01
Hepatitis C	28	56	
Hepatitis B	4	4	
Alcohol abuse	9	15	
Nonalcoholic steatohepatitis	2	3	
Hepatitis C and alcohol abuse	4	9	
Unknown or other	8	12	
Mean tumor size, cm (95% CI)	2.4 (2.2–2.6)	2.2 (2.0–2.3)	.09
< 3 cm	53/69 (76.8%)	118/136 (86.8%)	.08
≥ 3 cm	16/69 (23.2%)	18/136 (13.2%)	

Table 2. Follow-up Including Progression Data

Follow-up Time and LTP	RF	MW	Fine and Gray HR (95% CI, P Value)	Cox HR (95% CI, P Value)
Median follow-up, mo (range)	31 (1–148)	24 (1–57)	—	—
LTP	12/69 (17.4%)	12/136 (8.8%)	2.07 (0.95–4.26, P = .07)	2.17 (1.04–4.50, P = .04)
LTP for tumors < 3 cm	7/53 (13.2%)	11/118 (9.3%)	1.63 (0.69–3.85, P = .27)	1.82 (0.78–4.26, P = .11)
LTP for tumors ≥ 3 cm	5/16 (31.3%)	1/18 (5.6%)	6.00 (0.80–44.9, P = .08)	6.29 (0.68–58.0, P = .17)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LTP = local tumor progression; MW = microwave; RF = radiofrequency.



Nonostante non raggiunga livelli statisticamente significativi è stata dimostrata una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati con MW



Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial

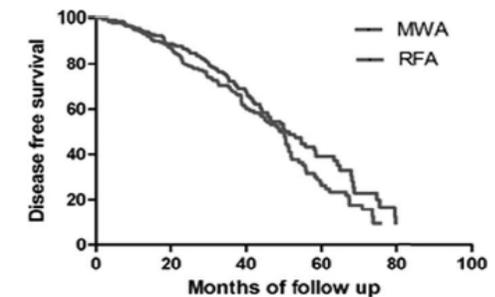
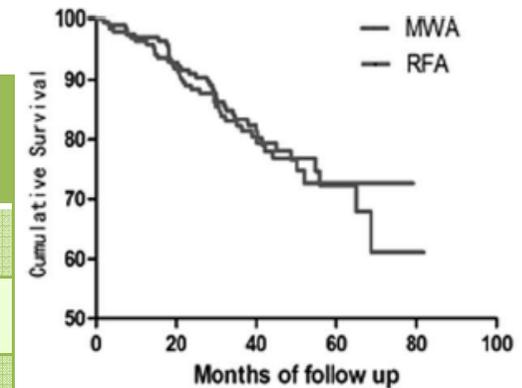
randomised controlled trial
 hepatocellular carcinoma: a phase III
 versus radiofrequency ablation in early-stage

November 24, 2016

Studio randomizzato

Follow-up medio 32 mesi

	MW	RFA
Noduli (n=)	265	251
Dimesione (cm)	2,7±1 (0,7-5)	2,6±1 (0,9-5)
> 3 cm	28,3% (75/265)	30,7% (77/251)
Localizzazione ad alto rischio (grandi vasi, colecisti, diaframma, anse intestinali)	50,6% (134/265)	50,2% (126/251)
Tasso di progressione locale (1, 3, 5 anni)	1,1%; 4,3%; 11,4%	2,1%; 5,8%; 19,7%
Overall survival (1, 3, 5 anni)	96,4%; 81,9%; 67,3%	95,9%; 81,4%; 72,7%



Seppur non dimostrata differenza statisticamente significativa per sopravvivenza tra i due gruppi

MW > RFA, per:

Recurrence su tumori compresi tra 3 e 5 cm (6,7% vs 13%)

Recurrence in sede peri perivascolare (4,3% vs 7,7%)

Minor tempo e numero di applicazioni



Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis

Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis

2062 pazienti

6 studi retrospettivi (n= 6), studi prospettici (n=10)

Aprile 2015

Table 2. MW versus RF Ablation for Hepatic Lesions: Meta-Analysis of Survival and Complete Ablation

Endpoint	No. of Studies	OR	95% CI	P Value for Significance	I ²	P Value for Heterogeneity
Overall survival						
1 y	7	1.11	0.36–3.47	.85	63	.01
2 y	7	1.76	0.81–3.84	.15	47	.08
3 y	6	0.58	0.32–1.07	.08	62	.02
4 y	6	0.93	0.59–1.44	.73	51	.07
5 y	5	0.85	0.47–1.54	.59	68	.01
6 y	2	1.51	1.02–2.23	.04	0	.86
Disease-free survival						
1 y	6	0.79	0.56–1.13	.20	0	.79
2 y	5	0.85	0.58–1.26	.42	0	.55
3 y	5	1.03	0.73–1.45	.99	2	.39
4 y	5	0.72	0.50–1.04	.08	34	.20
5 y	2	0.60	0.39–0.94	.03	0	.44
Complete ablation	10	0.98	0.85–1.14	.82	.00	1.00
Local recurrence rate	7	1.17	0.61–2.24	.64	56	.04

MW = RFA, per:

Overall survival da 1 a 5 anni, Disease-free survival, tasso di recidiva locale ed eventi avversi

Approcci combinati

TRATTAMENTI LOCOREGIONALI COMBINATI		
	Raccomandazione	Commento
AISF	<p>Eventuali trattamenti locoregionali combinati vanno considerati per HCC multifocale (ciascun nodulo > 3 cm) dopo valutazione multidisciplinare e su base individuale</p> <p>Non esistono raccomandazioni specifiche nelle restanti linee guida.</p>	<p>1) Esistono evidenze che i trattamenti locoregionali combinati (TACE + ablazione percutanea) aumentino la risposta tumorale alla terapia, ampliando il volume di necrosi tumorale ottenibile (284-290). Secondo una recente revisione sistematica della letteratura con meta-analisi (290) che ha incluso 7 studi randomizzati, <u>la combinazione di TACE e ablazione percutanea appare più efficace dell'ablazione isolata sia in termini di tasso di recidiva sia di sopravvivenza. Il maggior vantaggio è atteso particolarmente nei tumori di maggiori dimensioni (oltre 3 cm) tra quelli suscettibili di ablazione percutanea, tuttavia la realizzazione tecnica di tale combinazione è certamente più complessa di ciascuna singola procedura isolata.</u></p> <p>2) La combinazione di trattamenti locoregionali consente la massima duttilità nella scelta terapeutica per ogni singolo nodulo, sia in caso di primo trattamento che di ritrattamento della stessa lesione o di una nuova lesione.</p> <p>La decisione di utilizzare trattamenti locoregionali combinati e/o sequenziali offre alcuni vantaggi teorici, migliorando il costo/beneficio dell'approccio locoregionale. Tale approccio va definito interdisciplinarmente e proposto su base individuale</p>

Raccomandazioni:

Non esistono standardizzazioni in termini di modalità e tempistiche di esecuzione della combinazione terapeutica che consentano di suggerire uno standard operativo di riferimento

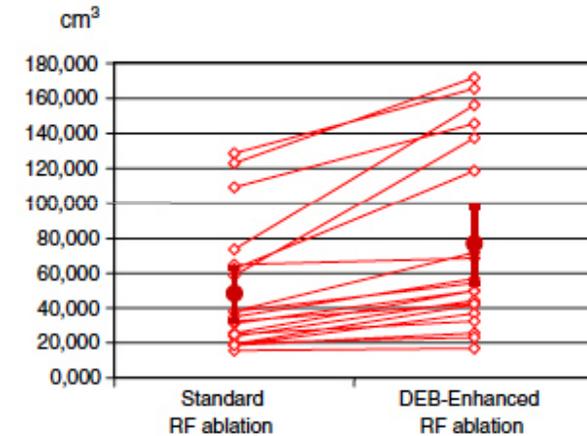


Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A pilot clinical study[☆]

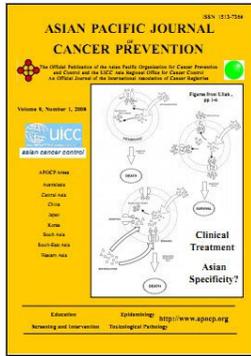
of hepatocellular carcinoma: A pilot clinical study[☆]
DOXORUBICIN-ELUTING BEAD-ENHANCED RADIOFREQUENCY ABLATION

RFA + DEB-TACE (100-300 μm , doxorubicina) (<24 hr)

Pazienti (n=)	20
Dimensione (cm)	$5 \pm 1,4$ (3,3-7)
Follow-up (mesi)	12 ± 5 (6-20)
Volume necrosi post RFA (cm³)	48,3
Volume necrosi post RFA + DEB TACE (cm³)	75
Complete response dopo trattamento (%)	70
Complete response a distanza (%)	50
Complicanze maggiori (%)	0
Sindrome post-embolizzazione (%)	20



***Incremento medio del 60% del volume di necrosi
DEB-TACE potenzia l'efficacia della RFA***



Transarterial Chemoembolization Combined with Either Radiofrequency or Microwave Ablation in Management of Hepatocellular Carcinoma

HEPATOCYLLIAR CARCINOMA KYPHOPEPEPECA OF MICLOWMAYE APPIATION IN MANSYDEMENT OF Lp-TACE + MW (n=45) vs Lp TACE + RFA (n=22)

Table 2. Success Rate and Outcome of Both Procedures

	TACE+RFA	TACE+Microwave	P value
Complete response	18/22 (81.8%)	43/45 (95.6%)	0.06
Partial response	4/22 (18.2%)	2/45 (4.4%)	
Tumors ≤ 3cm			
Complete response	5/6 (83.3%)	15/17 (88.2%)	0.7
Partial response	1/6 (16.7%)	2/17 (11.8%)	
Tumors 3-5cm			
Complete response	13/16 (81.2%)	28/28 (100%)	0.01*
Partial response	3/16 (18.8%)	0(0%)	

*p value ≤ 0.05

Table 4. Overall Survival (OS) and Recurrence Free Survival (RFS) of Studied Patients

	Total patients	TACE+RFA	TACE+Microwave	P value
Overall survival (27 months)				0.08
1 year	80.10%	73.10%	83.30%	
2 years	55%	40.60%	64.70%	
3 years	36.30%	16.20%	64.70%	
Overall survival in relation to tumor size				0.3
focal lesion ≤ 3cm		27 months	50 months	
focal lesion > 3cm		21 months	22 months	
Recurrence Free Survival				0.1
1 year		70%	81.20%	
2 years		42%	65.10%	
3 years		14%	65.10%	

**Più alto tasso di risposta completa con Lp-TACE+MW per tumori di 3-5 cm;
Non differenze sulla sopravvivenza**



Complications of Microwave Ablation for Liver Tumors: Results of a Multicenter Study

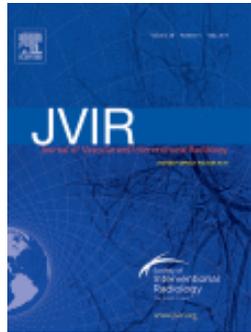
RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

736 pazienti, 1037 lesioni trattate

Table 1 Major complications of MW ablation in 736 patients

Patient	Diagnosis	Size (cm)	Site	Segment	Time (min)	Watts	Approach	Center	Complication	Treatment
1	HCC	3-5	c	7-8	10	60	pc	im	Hepatic infarction	Medical therapy
2	HCC	3-5	s	6	12	60	pc	s	Peritoneal hemorrhage	Blood transfusion
3	HCC	<3	s	6	10	60	pc	s	Ileal perforation	Surgical repair
4	HCC	3-5	s	6	10	60	pc	s	Colonic perforation	Surgical repair
5	Metastasis	<3	s	8	5	60	pc	r	Hemothorax, hepatic hematoma	Medical therapy
6	Metastasis	<3	c	4	4	60	os	s	Biliary stenosis, jaundice	Surgical repair
7	HCC	<3	c	8	10	45	pc	r	Ulcerated burn of abdominal wall	Surgical repair
8	HCC	3-5	s	6	10	50	pc	im	Cholangitis	Medical therapy
9	HCC	3-5	c	5	10	60	pc	im	Pleural effusion	Drainage
10	Metastasis	>5	c	5-6-7	20	50	pc	im	Peritoneal hemorrhage	Blood transfusion
11	HCC	>3	c	5	15	60	pc	r	Hemothorax	Drainage
12	Metastasis	3-5	c	5	12	60	pc	im	Hepatic abscess	Drainage
13	HCC	3-5	s	4	20	50	vl	s	Atrial fibrillation, worsening of chronic renal insufficiency	Medical therapy
14	HCC	<3	c	8	9	50	vl	s	Pleural effusion	Drainage
15	HCC	3-5	c	4	6	50	vl	s	Biliary fistula	Drainage
16	HCC	<3	s	3	8	55	pc	s	Hematoma of abdominal wall	Blood transfusion
17	HCC	3-5	c	6	6	55	vl	s	Liver decompensation	Medical therapy
18	Metastasis	<3	c	5	8	60	pc	r	Pneumothorax	Drainage
19	HCC	3-5	s	8	15	60	pc	im	Pleural effusion	Drainage
20	HCC	> 5	c	7-8	20	55	pc	im	Liver decompensation	Medical therapy
21	Metastasis	<3	c	7	15	50	pc	r	Tumoral seeding	Surgical repair
22	HCC	3-5	s	8	12	60	pc	r	Hemothorax, hepatic hematoma	Drainage

***Nessun decesso riportato, complicanze maggiori in 22 casi (2.9%);
complicanze minori in 54 pazienti (7.3%).***

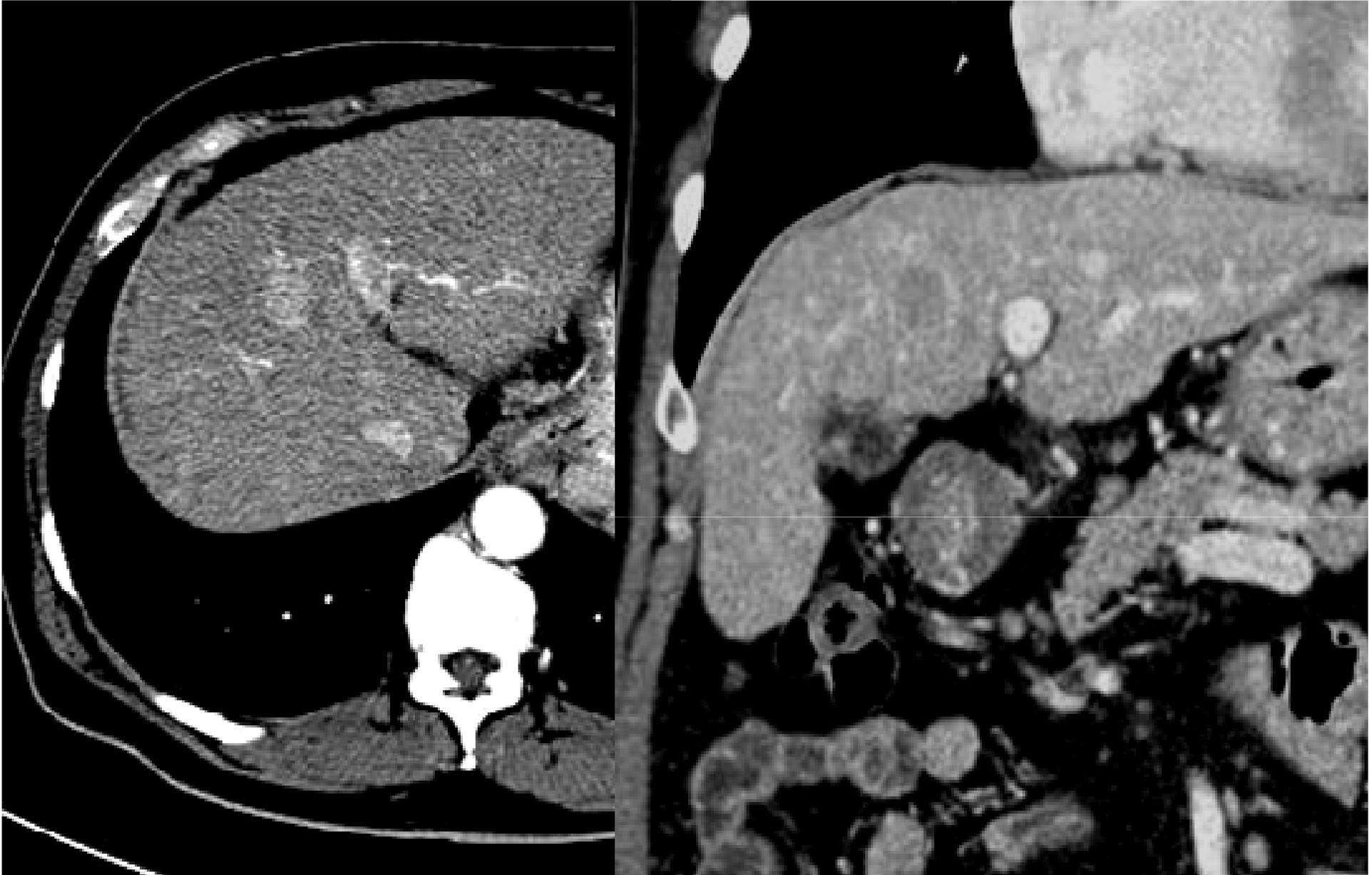


Acute Portal Venous Injury After Microwave Ablation in an In Vivo Porcine Model: A Rare Possible Complication

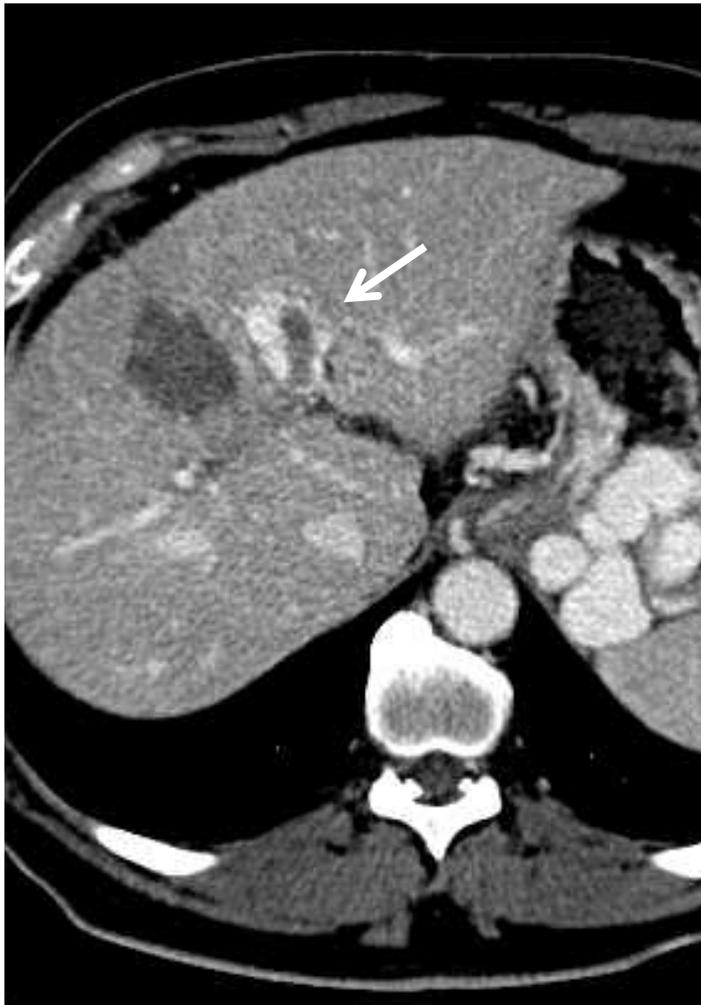
Maria Franca Meloni, MD, Anita Andreano, MD, Giorgio Bovo, MD,



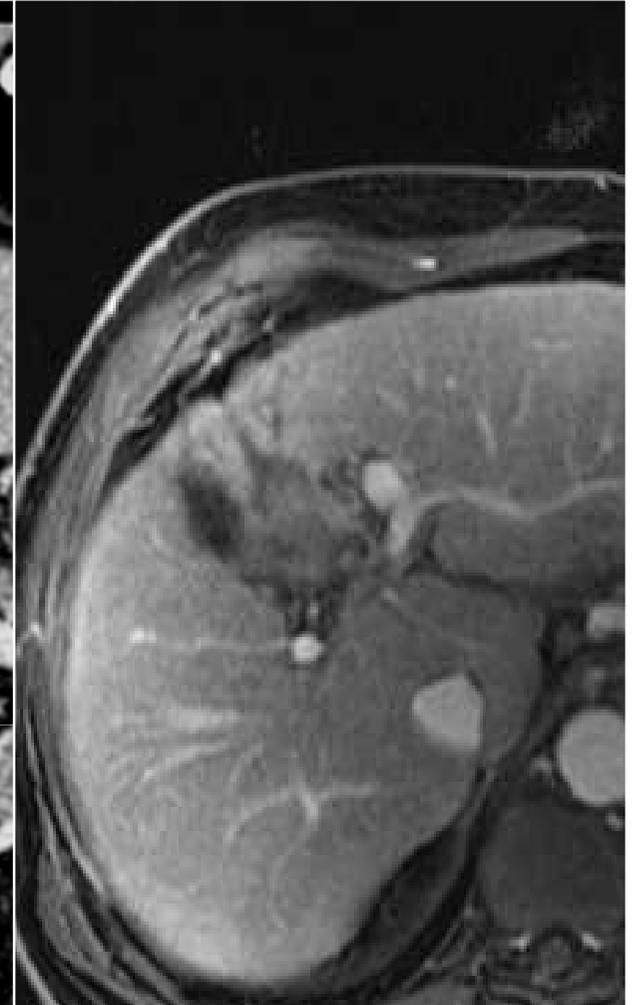
“ Hot blood flowing through the vessels can damage the wall and the endothelium, even at a certain distance from the ablation area “



HCC 20 mm – S4



60W - 10 min
CT ad 1 mese



MR 3 mesi dopo LMWH

736 pz 1067 lesioni

Trombosi portale segmentaria asintomatica
(n = 2)

Livraghi et al. CVIR 2011