



PSDTA Epatocarcinoma

Allegato 6 : Chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)

**A cura del Gruppo di Studio Epatocarcinoma
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2024**

- CHEMIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA (TACE)

Caratteristiche generali

La chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) è un trattamento oncologico loco-regionale trans-arterioso che consiste nell'infusione nei rami arteriosi afferenti alla lesione tumorale di un materiale embolizzante associato ad un farmaco chemio-terapico. Il razionale della procedura risiede nelle peculiari caratteristiche dell'epatocarcinoma, caratterizzato da una vascolarizzazione prevalentemente arteriosa a differenza del parenchima epatico sano, che riceve una vascolarizzazione prevalentemente portale.

Da un punto di vista tecnico, possiamo distinguere la TACE convenzionale (c-TACE), che consiste nell'iniezione di un'emulsione di Lipiodol e farmaco, successivamente completata con un materiale embolizzante, e la TACE con microparticelle (deb-TACE), che utilizza microparticelle in grado di legare e rilasciare successivamente il farmaco chemioterapico, determinando allo stesso tempo l'embolizzazione dei vasi target.

In entrambi i casi, il trattamento consente di ottenere un doppio effetto sulla neoplasia, ischemizzante e farmacologico, con un incremento della concentrazione di farmaco a livello della lesione associato ad una limitata concentrazione ematica dello stesso nel torrente circolatorio.

Indicazioni e selezioni dei pazienti

Tradizionalmente il trattamento di scelta in pazienti in stadio B (intermedio) secondo il sistema di stadiazione BCLC; in circa il 40% dei casi, tuttavia, essa è effettuata su pazienti in stadio precoce (BCLC A) o, più raramente, avanzato (BCLC C), come trattamento ponte in previsione di OLT o in una logica di "stage migration"^{[1],[2],[3],[4]}. Più in particolare, l'ultimo aggiornamento del sistema di stadiazione BCLC del 2022 restringe il campo di applicazione della TACE come prima scelta esclusivamente in pazienti in stadio B senza indicazioni trapiantologiche, con flusso portale preservato e carico di malattia epatica definito e limitato, ipoteticamente passibile di trattamento super-selettivo^[5].

I migliori candidati sono pazienti:

- non candidabili ad intervento chirurgico resettivo
- con HCC singolo o paucinodulare
- senza invasione macrovascolare o malattia extra-epatica
- asintomatici e con classe di Child-Pugh ≤B7.

In questi pazienti, la sopravvivenza mediana dopo TACE nelle serie più moderne può raggiungere i 40-50 mesi^{[1],[6]}.

Controindicazioni

In un'ottica di rapporto rischio-beneficio, rappresentano una controindicazione a TACE:

- trombosi portale neoplastica e non^[9] (fanno eccezione le trombosi segmentarie non neoplastiche, in caso di trattamento super-selettivo^[10])
- flusso portale invertito (es. presenza di TIPS)
- performance status compromesso (ECOG \geq 2)
- scarsa riserva funzionale epatica (Child-Pugh \geq 8)
- controindicazioni all'arteriografia (trombocitopenia o coagulopatia incorreggibili, insufficienza renale severa, severa e comprovata allergia al mezzo di contrasto iodato)
- carico di malattia epatica > 50% del volume epatico totale
- presenza di anastomosi bilio-enteriche o protesi biliari.

Indicazioni procedurali

Dal punto di vista tecnico la procedura viene eseguita con accesso arterioso, generalmente femorale destro. Un trattamento super-selettivo (segmentario o sottosegmentario) con utilizzo di microcateteri di piccolo calibro (< 2.8 F), è raccomandato, essendosi dimostrato più efficace, in termini di sopravvivenza, rispetto a trattamenti più estesi (lobari)^[11]. In particolare, la TACE selettiva/supersellettiva ha dimostrato di ottenere una necrosi completa della lesione trattata in oltre il 90% dei noduli di diametro compreso tra 3 e 5 cm^[12]. Per quanto riguarda la scelta del materiale embolizzante, ad oggi non vi sono evidenze univoche di un beneficio in termini di sopravvivenza dell'uso della debTACE rispetto alla cTACE. La debTACE ha tuttavia dimostrato una superiorità rispetto alla cTACE, in termini di tollerabilità, con una significativa riduzione del dolore post-procedurale, oltre che in termini di efficacia nel sottogruppo di Pazienti più "fragili" (Child-Pugh B, ECOG 1, malattia bilobare e patologia recidivata)^{[13],[14]}. L'utilizzo di microparticelle riassorbibili, recentemente introdotte nella pratica clinica, rappresenta potenzialmente un vantaggio in termini di tollerabilità e di possibilità di un futuro ritrattamento nella medesima sede ed è attualmente oggetto di studi^[15].

Per quanto riguarda il ruolo del chemioterapico, al momento non esistono evidenze basate su studi prospettici randomizzati sufficientemente dimensionati che dimostrino una superiorità in termini di sopravvivenza della TACE rispetto alla TAE (embolizzazione senza aggiunta di chemioterapico)^[16].

Gli Standard of Practice della Società Europea di Radiologia Cardiovascolare ed Interventistica (CIRSE)⁽¹⁷⁾ raccomandano l'utilizzo routinario della Tomografia Computerizzata a fascio conico (Cone Beam CT, cbCT), per l'accurata valutazione e conferma di tutte le afferenze arteriose in corso di procedura.

La procedura non richiede necessariamente l'effettuazione di una sedoanalgesia e necessita di un'adeguata collaborazione respiratoria da parte del paziente nel mantenimento dell'apnea. Specialmente nel caso di utilizzo di microparticelle (deb-TACE), l'anestesia locale nel punto di accesso e la somministrazione intra-procedurale endovenosa di farmaci analgesici (es. Tramadolo, paracetamolo) ed antiemetici sono generalmente sufficienti per la gestione del dolore legato al trattamento.

Complicanze

Il tasso complessivo di complicanze legate alla TACE riportato in letteratura è di circa il 10%⁽¹⁷⁾, così suddivise (incidenza):

- danno vascolare iatrogeno (< 1%)
- ematoma o pseudoaneurisma nel sito di accesso (< 7%)
- infarto epatico (< 1%)
- ascesso epatico (< 2%, ma sino al 15% in caso di incompetenza dello sfintere di Oddi)
- biloma (< 1%)
- colecistite (< 1%)
- occlusione dell'arteria epatica (1-60%)
- insufficienza epatica (3-5%)
- tossicità ematologica (25%)
- embolia polmonare (< 1%)
- ulcera GI (< 1%)
- nefropatia indotta dal mezzo di contrasto (10%)
- mortalità entro 30 giorni (4%)
- danni cutanei da radiazioni (<1%)

La cosiddetta “sindrome post-embolizzazione” (PES), che presenta un'incidenza di circa il 30%, non è considerata una complicanza in senso stretto, quanto piuttosto un effetto collaterale di un trattamento di embolizzazione efficace. La PES può manifestarsi con nausea, vomito, febbre, dolore addominale ed astenia, generalmente autolimitanti e che richiedono un trattamento esclusivamente sintomatico. In rari casi tali sintomi possono durare sino a 4 settimane dopo la TACE. In caso di durata maggiore è necessario indagare l'eventuale insorgenza di altre complicanze.

Follow-up

Il follow-up post-procedurale può essere effettuato mediante TC o RM con mdc a circa 4 settimane dalla procedura e, successivamente, ogni 3 mesi⁽¹⁷⁾.

La risposta al trattamento dovrebbe essere valutata mediante criteri mRECIST.

La valutazione dell'andamento di markers tumorali quali alfafetoproteina (AFP) e des-gamma-carbossi protrombina (DCP) può, in alcuni casi, fornire indicazioni aggiuntive sulla risposta al trattamento e sull'eventuale insorgenza di recidive, anche prima che queste siano riconoscibili all'imaging.

Bibliografia:

1. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173160/>
2. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56:1330–5.
3. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:438–44.
4. Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015;35:2155–66.
5. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76:681–93.
6. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:1119–28.
7. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212–20.
8. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind J-F, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:334–43.
9. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2002;35:1164–71.
10. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2017;19:659–66.
11. de Baere T, Ronot M, Chung JW, Golfieri R, Kloeckner R, Park J-W, et al. Initiative on Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization Results (INSPIRE). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45:1430–40.
12. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatol Baltim Md*. 2011;53:1580–9.
13. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255–64.
14. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.

15. Study Details | BioPearl™ Microspheres Loaded With Doxorubicin for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911633?intr=biopearl&rank=1>
16. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34:2046–53.
17. Lucatelli P, Burrel M, Guiu B, de Rubeis G, van Delden O, Helmberger T. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021 Dec;44(12):1851-1867