

Terapie ablative imaging-guidate in oncologia

Il ruolo delle terapie ablative imaging-guidate si è sviluppato nell'ultimo ventennio, consolidando indicazioni più sperimentate, come per l'epatocarcinoma, e offrendo altresì nuove opzioni in base all'efficacia dei risultati ottenuti. Inoltre sono allo studio nuove applicazioni

Andrea Veltri

Professore di Radiologia - Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

Le terapie ablative (TA), nate negli anni '80, vedono la prima affermazione clinica negli anni '90, quando i pionieri (Tito Livraghi, radiologo all'Ospedale di Vimercate, e Shuichiro Shiina, internista a Tokyo) pubblicano le prime casistiche numericamente significative sul trattamento dell'epatocarcinoma (HCC) con l'iniezione di alcol (PEI)¹.

La necrosi è indotta dal danno chimico diretto delle cellule e dalla microtrombosi della neoangiogenesi tipica di tale tumore. Nello stesso periodo si sviluppano altre terapie loco-regionali, come la chemioembolizzazione (TACE), affiancando la Radiologia Interventistica alla Radioterapia nelle cure oncologiche "mirate".

Negli stessi anni il trapianto di fegato (OLT) muove i primi passi in Italia, fornendo un riscontro all'efficacia della PEI e della TACE usate prima dell'OLT e imprimendo un ulteriore impulso all'uso delle TA nei tumori localizzati.² In breve, le società internazionali di Radiologia Interventistica si occupano di sistematizzare gli studi in questa nuova disciplina (oggi denominata *Interventional Oncology*), con documenti volti a standardizzare terminologia e "reporting" scientifico e clinico.³

► Tecniche

La prima standardizzazione riguardò le tecniche, ripartite in chimiche (es. la PEI) e basate su energia, queste ultime ancora divise in termiche (ipertermiche, ottenute con onde elettromagnetiche, dal laser alle microonde, o ipotermiche, ossia la crioblazione-CA) o non termiche (es. elettroporazione irreversibile).

La tecnica ipertermica più utilizzata è stata la termoablazione con radiofrequenze (RFA), ottenuta infiggendo aghi-elettrodi con estremità variamente ingegnerizzate per indurre un'ipertermia interstiziale nei tessuti in corrispondenza della punta degli elettrodi. Successivamente, per ottenere una deposizione energetica maggiore in tempi più brevi, sono state sviluppate antenne per l'erogazione di microonde (MWA), inducendo il riscaldamento per agitazione diretta delle molecole d'acqua. Anche tali antenne sono aghi introdotti nei tessuti sotto guida dell'imaging (perlopiù ecografico e TC). La CA, invece, induce il congelamento dei tessuti, con conseguente necrosi da rottura delle membrane cellulari.

► Fegato: HCC

Grazie ad alcuni trial prospettici randomizzati, la RFA è da circa 10 anni

lo standard di cura dell'HCC in stadio precoce (fino a tre nodi, ciascuno fino a 3 cm) nelle principali linee guida internazionali.⁴ L'introduzione della MWA, come detto più potente, prospetta ora l'impiego delle TA anche nello stadio successivo (intermedio), limitatamente a nodi tumorali fino a 4-5 cm (*figura 1*).

► Fegato e polmone: malattia oligometastatica (OMD)

In diretta conseguenza dell'efficacia delle TA nell'HCC, negli stessi anni si sviluppa il loro utilizzo nelle metastasi epatiche (MTS), principalmente da carcinoma colo-rettale (CRC). Tale tecnica si propone come alternativa alla resezione nei pazienti non inizialmente operabili, ma anche in associazione sincrona (intraoperatoria) o metacrona, sempre per raggiungere la radicalità. Anche in tal caso la dimensione delle MTS rappresenta il maggior limite per il successo tecnico e clinico, essendo necessario un sufficiente "margine di sicurezza" peritumorale della zona di ablazione (l'area di necrosi coagulativa prodotta dalla TA) quale principale fattore prognostico favorevole. Nella recente identificazione della presenza di poche MTS come un'entità clinica a sé stante (OMD) giovan-tesi di terapie locali, possibili MTS an-

che polmonari (tipicamente da CRC, ma anche es. da sarcomi) sono trattabili con TA, a fianco di chirurgia e radioterapia stereotassica (SBRT).⁵

► **Polmone: tumore polmonare primitivo (NSCLC)**

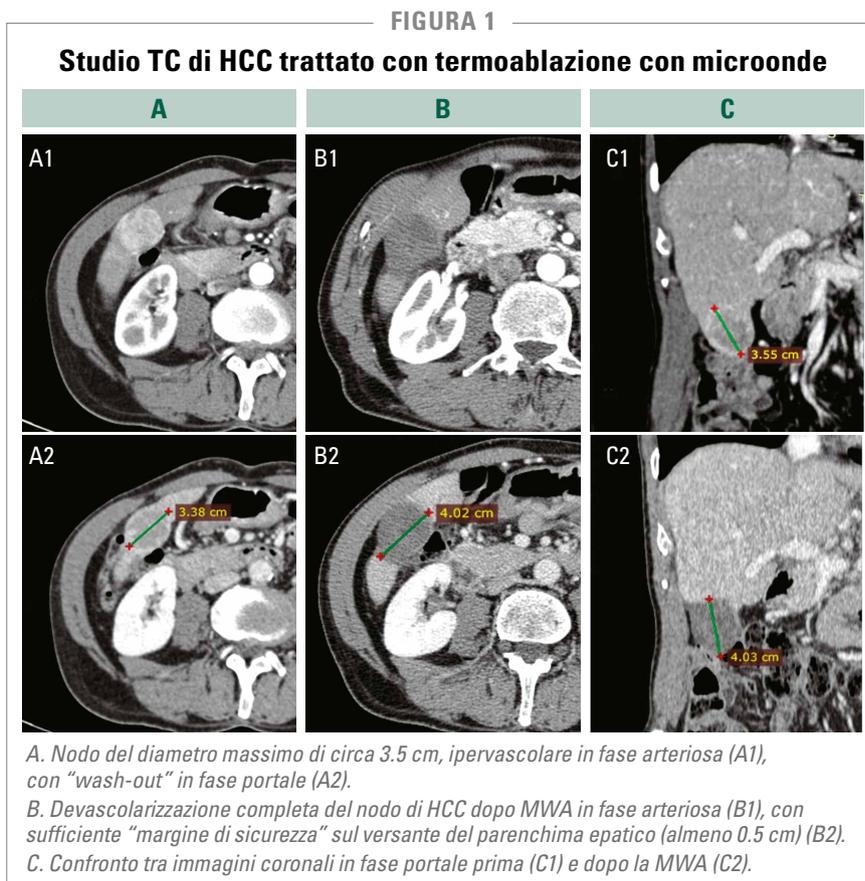
L'utilizzo delle TA nel NSCLC in fase iniziale (stadio IA, fino a 3 cm) necessita invece di studi più approfonditi; lo standard per tale neoplasia, infatti, rimane la chirurgia, mentre SBRT e TA non consentono la linfadenectomia, punto chiave per la radicalità e la stadiazione definitiva. In un prossimo futuro, probabilmente caratterizzato dall'implementazione di programmi di screening con TC a bassa dose della popolazione più a rischio, l'identificazione di piccoli tumori a basso rischio di interessamento linfonodale potrebbe vedere un aumento delle TA anche nel NSCLC.

► **Rene: piccole masse renali (SRM)**

Le TA sono state sperimentate con successo anche nelle SRM, soprattutto nei pazienti con controindicazioni chirurgiche; queste ultime sono per lo più rappresentate da una ridotta "riserva" renale (talora associata a monorene, fino alla rara evenienza del rene trapiantato), per la minore invasività (minor incidenza di complicanze e maggior preservazione funzionale). La RFA come prima opzione è ancora da limitarsi a SRM non superiori a 3 cm,⁶ salvo nei tumori eredo-familiari (pazienti giovani con sindromi rare, es. la S. di Von Hippel-Lindau (VHL), con neoplasie multiple a insorgenza successiva). Nelle neoplasie più grandi la CA è meno lesiva delle vie escretrici, ma ha maggior rischio emorragico allo scongelamento dei tessuti per l'assenza della coagulazione indotta dall'ipertermia.

► **Prospettive**

In questa breve carrellata abbiamo ommesso le indicazioni non oncologiche



delle TA (es. osteoma osteoide, nodi tiroidei benigni in pazienti non operabili, ecc) o i rari intenti palliativi (controllo della sintomatologia nelle neoplasie neuroendocrine metastatiche secernenti), già attuali. La principale prospettiva, oltre alla sempre miglior definizione del loro ruolo nei PDTA oncologici, è la sinergia con l'immunoterapia, anche per la presentazione massiva di

antigeni neoplastici al sistema immunitario al momento della distruzione cellulare, specie nella RFA e nella CA.⁷



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Andrea Veltri

BIBLIOGRAFIA

1. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925-929.
2. Veltri A, Grosso M, Martina MC et al. Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 393-398.
3. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria-a 10-year update. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1691-1705.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018; 69: 182-236.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27: 1386-1422.
6. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *The Journal of Urology* 2017; 198: 520-529.
7. Shi L, Chen L, Wu C et al. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1173-84.