



Analisi retrospettiva della prevalenza di complicanze correlate alle procedure di chemioembolizzazione intraarteriosa epatica (TACE) nelle differenti classi di rischio

Emma Pozzi, Stefano Tonini, Giovanni Bernardo, Guido Poggi

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Unità Operativa di Oncologia Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Abstract

Analisi retrospettiva della prevalenza di complicanze correlate alle procedure di chemioembolizzazione intraarteriosa epatica (TACE) nelle differenti classi di rischio

La chemioembolizzazione intraarteriosa epatica (TACE), è una tecnica ampiamente utilizzata nel trattamento di tumori epatici primitivi e secondari non resecabili. Anche se considerata una procedura relativamente sicura, la TACE è stata associata a varie complicanze. L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare la prevalenza di complicanze e la correlazione con alcuni fattori di rischio.

Tra il 2004 e il 2009 sono stati trattati 155 pazienti (106 uomini e 49 donne) per un totale di 297 procedure. 193 pazienti erano affetti da tumore primitivo epatico, 104 da metastasi epatiche da differenti primitività. I pazienti avevano un'età compresa tra 49 e 86 anni. Le procedure di TACE sono state eseguite sia con microsferiche caricate con farmaci chemioterapici (136 sessioni con DCBead®, 124 con Hepasphere®), sia con un mezzo oleoso iodato (33 con Lipiodol®). Gli agenti chemioterapici utilizzati sono stati l'Epirubicina in 217 sessioni, l'Irinotecan e l'Oxaliplatino sono stati utilizzati rispettivamente in 30 e in 50 procedure.

I nostri dati hanno mostrato che le complicanze gravi si sono verificate nel 16.5% delle procedure. Nello specifico abbiamo riscontrato una prevalenza di pancreatiti acute pari al 2.7%, di ascessi epatici pari al 3%, di colecistiti del 3.7% e una prevalenza di piastrinopenie del 3.4%. Circa l'80% dei pazienti ha manifestato la comparsa della sindrome post-chemioembolizzazione che non deve essere considerata una complicanza maggiore, ma un effetto collaterale che, nella maggioranza dei casi, tende a risolversi spontaneamente non causando un allungamento dell'ospedalizzazione. Complicanze maggiori si sono verificate più frequentemente nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (26.7% vs 13.1%, $p=0.006$). Al contrario non abbiamo trovato alcuna differenza statisticamente significativa riguardo gli agenti di embolizzazione utilizzati (Lipiodol® vs microsferiche), gli agenti chemioterapici (Epirubicina vs Oxaliplatino vs Irinotecan), l'età dei pazienti e l'istologia (tumori primitivi vs tumori metastatici). Tutti i pazienti hanno ricevuto antibiotico terapia prima e dopo la TACE e differenze statisticamente significative sono state riscontrate in relazione alle varie classi di antibiotici utilizzati. Non è stato evidenziato un'aumento della prevalenza di complicanze nei pazienti trattati con approccio bimodale (TACE + RFTA) rispetto a quelli trattati con sola chemioembolizzazione intraarteriosa epatica (TACE).

Retrospective analysis of the complications's prevalence related to the transhepatic arterial chemoembolization (TACE) procedures in the different risk classes

Transcatheter hepatic chemoembolization (TACE) is widely used in the treatment of unresectable hepatic tumors. Although considered relatively safe, TACE has been associated with several complications. The aim of this study was to determine the prevalence of complications and correlate them with some know risk factors.

Between 2004 and 2009 we treated 155 patients (106 men and 49 women) with 297 sessions of TACE. 193 patients had primitive liver tumor and 104 had metastases from different primitivities. The patients were aged 49–86 years. TACE procedures were performed either with drug loaded microspheres (136 sessions with DCBead®; 124 with Hepasphere®) and with iodized oil (33 with Lipiodol®). The chemotherapeutic agent used was EpiDoxorubicin in 217 sessions, Irinotecan in 30 and Oxaliplatin in 50.

Our data showed that major complications occurred in 16.5% of patients. Specifically we found acute pancreatitis (2.7%), liver abscess (3%), cholecystitis (3.7%) and autoimmune thrombocytopenia (3.4%). Around 80 % of patients had postembolization syndrome that is not considered a complication but rather an expected outcome of embolotherapy. Complications occurred more frequently in diabetic than in non diabetic patients (26.7% vs 13.1%; p=0.006). Conversely we didn't find any statistically significant differences according to the embolization agents used (Lipiodol® vs microspheres), the chemotherapeutic agent (Epidoxorubin vs Oxaliplatin vs Irinotecan), the age of the patients and the histology (primary vs metastatic tumors). All patients received antibiotic therapies before and after TACE; no statistically significant differences were found among the different classes of antibiotics used. Also no more complications were found with combined therapies (TACE+RFTA) than with TACE alone.

Among the know risk factors only diabetes increases the prevalence of complications of TACE. TACE with Lipiodol® is more painful than drug loaded microspheres.

Introduzione

La TACE (*Transcatheter Arterial Chemoembolization*) è un trattamento locoregionale finalizzato ad indurre ischemia selettiva del tessuto neoplastico ed assicurare l'azione locale di farmaci e chemioterapici come l'Epirubicina, il Cisplatino, l'Irinotecan, la Mitomicina C e l'Oxaliplatino. Viene effettuata tramite cateterismo selettivo del circolo arterioso afferente alla lesione neoplastica ed instillazione di chemioterapici emulsionati con un mezzo oleoso (Lipiodol®) o precaricati su microsferine. L'uso del Lipiodol® o delle particelle ha una funzione embolizzante e permette di rallentare il fisiologico *wash-out* del farmaco prolungandone il tempo di contatto con le cellule neoplastiche. Le particelle embolizzanti più utilizzate sono le DcBeads® e le Hepasphere; si tratta di microsferine biocompatibili, idrofile, non riassorbibili, espansibili, disponibili in diverse dimensioni ed in grado di adsorbire farmaci chemioterapici.

Questa procedura è oggi universalmente accettata come un trattamento efficace per pazienti affetti da carcinoma epatocellulare non resecabile (HCC) con un'adeguata funzione epatica residua, essendo in grado di produrre risultati migliori rispetto alla terapia palliativa convenzionale [1-3]. Inoltre, riduce notevolmente il tasso di mortalità: la sopravvivenza a due anni è infatti significativamente più elevata nei pazienti trattati (41%), rispetto ai non trattati (27%) [4]. La TACE è oggi impiegata anche come trattamento palliativo nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili da differenti primitività [5-8]. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in pazienti affetti da colangiocarcinoma non resecabile [9] ed uno studio recente ha anche dimostrato la superiorità dell'associazione TACE-chemioterapia, secondo schema GEMOX, rispetto al solo trattamento chemioterapico [10]. La procedura di TACE può essere impiegata come tecnica *bridge* nei pazienti destinati ad essere sottoposti a resezione chirurgica ed anche in quelli in attesa di trapianto [11-13]; in questi casi il trattamento viene utilizzato per prevenire la progressione del tumore e il *drop-out* dalla lista di attesa [14]. La chemioembolizzazione intrarteriosa epatica può inoltre essere effettuata in associazione con la terapia di termoablazione epatica percutanea con radiofrequenze (RFTA) in due sedute ravvicinate. Lo scopo di questa combinazione è rappre-

sentato dall'azione di potenziamento che sembra avere la TACE sull'RFTA, dovuta alla sua importante azione di devascularizzazione che sembra ridurre il fenomeno di dissipazione del calore, principale limite dell'RFTA. Trattandosi di una procedura invasiva, è ovviamente correlata all'insorgenza di avventi avversi per il paziente. Questi possono derivare dalla procedura di accesso vascolare o come risultato del trattamento del tessuto canceroso e non canceroso. Il tasso medio di eventi avversi è del 5.6%; il tasso di mortalità entro i 30 giorni successivi al trattamento varia dallo 0 al 10% a seconda delle casistiche [15].

Le complicanze possono essere distinte in epatiche ed extraepatiche.

Le complicanze epatiche includono insufficienza epatica, ascesso epatico, formazione di una raccolta biliare intraepatica, infarto epatico, rottura tumorale con emoperitoneo e aneurismi multipli del fegato [16].

La disfunzione epatica o l'insufficienza d'organo risultanti dalla procedura per un meccanismo ischemico, sono definite come l'instaurarsi di un peggioramento della funzionalità epatica rispetto allo stato basale. Segni indicativi di disfunzione epatica acuta e severa includono lo sviluppo di ascite, encefalopatia o ittero.

La genesi di ascessi epatici è stata correlata a fattori predisponenti come ostruzione portale e biliare, pneumobilia favorenti un possibile meccanismo d'infezione retrograda [16]. Il meccanismo patogenetico alla base della formazione di un ascesso epatico post-TACE, prevede, nella maggior parte dei casi, l'interessamento dei dotti biliari epatici. Una loro ischemia, lesione, congestione o infiammazione è in grado di condurre da un'iniziale contaminazione ad un'infezione del parenchima epatico. I pazienti sottoposti a procedure di TACE possono sviluppare un ascesso epatico all'incirca da 1 a 10 giorni dopo il trattamento.

Complicanza poco frequente è la formazione di bilomi che si sviluppano per la progressiva necrosi dei dotti biliari periferici causata dal danno locoregionale del plesso capillare peribiliare; la sua insorgenza sembra essere associata alla presenza di una stenosi a livello dei dotti biliari [17-20].

Le complicanze extraepatiche più importanti sono rappresentate da gravi colecistiti, infarto splenico, lesioni a livello della mucosa gastrointestinale, embolizzazione o infarto polmonare e sanguinamento di varici esofagee. Possono essere generalmente suddivise in complicanze derivate da effetti sistemici della procedura (alopecia o soppressione midollare) o i suoi effetti terapeutici (crisi carcinoidi) e la deposizione extraepatica del materiale iniettato [21-22].

Un'importante complicanza è rappresentata dalla colecistite, che può manifestarsi come risultato dell'ischemia o della tossicità locale dell'agente iniettato.

Un'altra possibile complicanza è rappresentata dal sanguinamento delle varici esofagee: questo pone indicazione, prima di sottoporre i pazienti a rischio al trattamento TACE, ad effettuare un trattamento terapeutico come la scleroterapia endoscopica, TIPS [16].

Sono stati riportati in letteratura anche casi di insufficienza renale acuta di tipo funzionale insorti dopo l'esecuzione della procedura; il rischio di sviluppare IRA si attesta attorno l'8.6% [15].

Un'embolizzazione accidentale del polmone può avere luogo a causa del passaggio di parte del composto iniettato nell'arteria epatica al di fuori del parenchima epatico attraverso la normale vascolarizzazione epatica o attraverso un eventuale *shunt* artero-venoso.

La pancreatite acuta rappresenta una complicanza rara (1.7%), ma si associa ad una significativa morbidità e mortalità potenziale, se correlata con altre complicazioni. Si sviluppa di solito entro 24 ore dalla procedura e l'eziologia è multifattoriale: sia la tossicità dei farmaci antineoplastici, nonché i meccanismi ischemici diretti (non embolizzazione del corretto bersaglio o i meccanismi di reflusso), possono essere le cause più importanti della reazione infiammatoria pancreatica post TACE.

A seguito del trattamento di chemioembolizzazione è possibile riscontrare anche la presenza di soli effetti collaterali. Questi vengono definiti come conseguenze prevedibili ed indesiderabili della procedura, di frequente riscontro e che raramente risultano in una sostanziale morbidità. L'effetto collaterale più comune è rappresentato dalla cosiddetta Sindrome Post-chemioembolizzazione caratterizzata da febbre, dolore addominale, nausea e vomito. L'insorgenza della Sindrome Post-chemioembolizzazione costituisce un evento molto frequente: in letteratura sono riportati valori attorno al 90% dei casi.

Materiali e Metodi

Fra Giugno 2004 e Febbraio 2009, 155 pazienti affetti da tumore epatico primitivo o secondario, sono stati sottoposti a terapia locoregionale per un totale di 297 trattamenti di chemoembolizzazione intraarteriosa. Sono stati trattati in tal modo pazienti con diagnosi di epatocarcinoma, colangiocarcinoma o metastasi epatiche, in presenza di una funzionalità epatica ai limiti della norma (indice Child-Pugh: A5-A6). Prima del trattamento è stato somministrato ed ottenuto il consenso informato scritto da parte dei pazienti. Di ciascun paziente sono sempre state valutate le caratteristiche cliniche, le eventuali comorbidità, le caratteristiche del tumore, tutte le variabili legate alla terapia di TACE (farmaco utilizzato, associazione con RFTA, utilizzo di Lipiodol® o particelle), e la terapia profilattica. Di questi 155 pazienti, 113 (72.9%) erano affetti da primitività epatica e 42 (27.1%) da lesioni epatiche metastatiche da differenti primitività. Inoltre 67 pazienti (43.2%) erano diabetici, mentre 88 (56.8%) non presentavano tale patologia. Quarantasei pazienti sono stati sottoposti a trattamento combinato di TACE ed RFTA: quest'ultima veniva solitamente effettuata entro 7 giorni dalla TACE.

La popolazione di pazienti comprendeva 104 maschi e 49 femmine le cui età al momento dell'esecuzione delle procedure, è risultata mediamente pari a 68.31 ± 8.99 anni (*range* 39–85).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una mirata profilassi farmacologica intrapresa prima della procedura e proseguita per almeno 7 giorni successivi. I farmaci impiegati nella nostra pratica clinica sono: cortisonici in bolo *e.v.* (metilprednisolone) per sopprimere o ridurre la possibile iperreattività vascolare ormonomediata, farmaci antiemetici (metoclopramide), antibiotici *e.v.* o *per os* come profilassi delle batteriemie transitorie. In 168 procedure (56.6%) è stata anche somministrata profilassi con Rifaximina *per os* per ridurre il rischio di contaminazione retrograda da batteri enterici. Per quanto riguarda la terapia antibiotica, in 245 procedure è stato somministrato Augmentin® (acido clavulanico+amoxicillina), in 44 procedure Ciproxin® (ciprofloxacina) ed in 8 procedure Tazocin® (piperacillina+tazobactam), destinato ai pazienti con rischio più elevato, come diabetici o portatori di *stent* biliari.

In 229 procedure sono state utilizzate particelle (77.1%), in 48 Lipiodol® (16.2%) ed in 20 sia particelle che Lipiodol® (6.7%); in merito alla tipologia di particelle utilizzate (da sole o in associazione con Lipiodol®, per un totale di 249 trattamenti), 125 TACE (50.2%) sono state effettuate con Dc-Beads® e 119 (47.8%) con Hepasphere®.

Infine il tipo di farmaco utilizzato risulta distribuito come segue: in 204 trattamenti è stata impiegata l'Epirubicina (69.2%) (a dosaggi variabili da 20 a 100 mg), in 28 casi l'Irinotecan (9.5%) (a dosaggi variabili da 40 a 100 mg), ed in 63 l'Oxaliplatino (21.4%) (a dosaggi variabili da 30 a 200 mg) (figura 1).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, prima e dopo la procedura ad esame obiettivo, esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale) ed accertamenti ultrasonografici o TAC.

Risultati

E' stata valutata la prevalenza di complicanze: sul totale di 297 TACE analizzate, 49 (16.5%) hanno comportato l'insorgenza di almeno 1 complicanza, di queste, 43 hanno comportato l'insorgenza di una sola complicanza e 2 l'insorgenza di 2 complicanze.

Nello specifico abbiamo riscontrato una prevalenza di pancreatiti acute pari al 2.7% (8 casi), di ascessi epatici pari al 3% (9 casi), di colecistiti del 3.7% (11 casi) e una prevalenza di piastrinopenie pari al 3.4% (10 casi). Ulteriori complicanze più rare sono state considerate in un unico gruppo con una prevalenza complessiva pari al 5.7% (17 casi). In tale gruppo sono state incluse: anemia (3 procedure), crisi ipertensiva (4 procedure), reazione orticariode (3 procedure), un caso di formazione di

pseudoaneurisma femorale nel sito di accesso del catetere, un caso di dissecazione aortica, sofferenza ischemica miocardica, versamento pleurico e dispnea, vomito biliare ed ematemesi.

Separatamente è stata valutata la prevalenza del più comune effetto collaterale, rappresentato dalla Sindrome Post-chemioembolizzazione che si è manifestata a seguito di 239 procedure (80.5%). La valutazione della prevalenza di complicanze è stata quindi valutata in relazione ai fattori di rischio più importanti:

- **Diabete.** La prevalenza di complicanze è stata analizzata nel gruppo di trattamenti sostenuti da pazienti diabetici vs pazienti non diabetici (tabella 1). Le TACE dei soggetti diabetici presentano un numero di complicanze più elevato rispetto a quelle dei soggetti non diabetici (26.7% vs 13.1%, χ^2 test $p=0.006$).
- **Tipologia di tumore.** E' stata confrontata la prevalenza di complicanze tra i pazienti affetti da tumore epatico primitivo o secondario sottoposti a TACE (tabella 2). Non si osserva differenza nell'insorgenza di complicanze in relazione al tipo di tumore (primitivo vs metastatico).
- **Profilassi con Rifaximina.** La prevalenza di complicanze è stata confrontata nel gruppo di trattamenti preceduti da profilassi completa (terapia antibiotica, cortisonica, antiemetica e Rifaximina) vs il gruppo di procedure associate all'assunzione di profilassi farmacologica con antibiotico, cortisonico, antiemetico ma non di rifaximina (tabella 3). La profilassi con Rifaximina non sembra influenzare l'insorgenza di complicanze: il gruppo trattato il farmaco presenta una percentuale di complicanze superiore al gruppo non trattato (18.5% vs 14%) anche se questa differenza non risulta statisticamente significativa.
- **Terapia antibiotica.** E' stata confrontata la prevalenza di complicanze in relazione alla terapia antibiotica assunta: Augmentin® vs Tazocin® vs Ciproxin® (tabella 4). Si osserva una maggior presenza di complicanze con l'uso di Ciproxin® rispetto ad Augmentin®. I casi con Tazocin® non sono da considerarsi significativi causa l'esiguità del campione. La differenza risulta statisticamente significativa (χ^2 test $p=0.024$). Anche eliminando dall'analisi i casi con Tazocin®, la percentuale di complicanze si differenzia in maniera statisticamente significativa (χ^2 test $p=0.017$).
- **Tipologia di TACE.** E' stato valutato il potenziale ruolo, come fattore di rischio, della tipologia di TACE. E' stata messa a confronto la prevalenza di complicanze tra le procedure eseguite mediante le particelle con quelle effettuate utilizzando il Lipiodol® e quelle che prevedevano l'impiego di entrambe le componenti (tabella 5). Non si osserva differenza nel numero di complicanze in relazione alla tipologia di TACE.
- **Trattamento di termoablazione percutanea con radiofrequenze (RFTA).** L'associazione del trattamento di RFTA e di TACE è giustificata dall'efficacia del trattamento di chemoembolizzazione nella devascularizzazione delle lesioni epatiche che sembra possa ridurre il fenomeno di dispersione di calore, uno dei maggiori limiti della tecnica RFTA. Sulla base di queste considerazioni è stato valutato il potenziale ruolo dell'RFTA nell'insorgenza di complicanze (tabella 6). Non si riscontra differenza statisticamente significativa nel numero di complicanze tra le TACE con e senza RFTA.
- **Farmaco antiblastico utilizzato nella procedura.** Le procedure di TACE sono state effettuate con differenti farmaci; è stato, quindi analizzata la prevalenza di complicanze in relazione al farmaco impiegato (tabella 7). La distribuzione del numero di complicanze in relazione al farmaco utilizzato non risulta statisticamente differente (χ^2 test $p=0.59$).
- **Età.** Le età dei pazienti al momento dell'esecuzione delle TACE è risultata mediamente pari a 68.31 ± 8.99 anni (range 39-85). In base alla distribuzione delle età, la categorizzazione maggiormente rispondente a criteri clinici e di numerosità campionaria è risultata la suddivisione nelle seguenti categorie: fino a 55 anni, tra i 56 e i 65 anni, tra i 66 e i 75 anni, oltre i 75 anni. Questa suddivisione è stata pertanto utilizzata nella valutazione della relazione tra età del soggetto al momento della TACE ed insorgenza di complicanze a seguito della procedura (tabella

8). Si evince che la percentuali di complicanze insorte durante la procedura di chemioembolizzazione non è differente nelle diverse fasce di età.

Discussione

Questo studio si prefigge lo scopo di valutare la sicurezza del trattamento di chemioembolizzazione e di analizzare la prevalenza di complicanze insorte a seguito di questa procedura in relazione a differenti fattori di rischio, al fine di adottare nella pratica clinica gli approcci profilattici più idonei.

Le analisi statistiche della nostra casistica rivelano che la prevalenza delle complicanze più significative si attesta attorno al 16.5% del totale dimostrando, in accordo con quanto espresso dalla letteratura più recente, come la TACE, pur trattandosi di una procedura invasiva, non si associ ad un elevato rischio di eventi avversi maggiori. La maggior parte delle complicanze identificate sono note in letteratura ad eccezione della comparsa di piastrinopenia che si è verificata in 10 casi del nostro campione. In letteratura sono stati riportati eventi di piastrinopenia immunomediata indotta da Oxaliplatino in caso di infusione sistemica [23]. L'oxaliplatino è infatti in grado di indurre una mielodepressione con pancitopenia 7-10 giorni dopo la sua infusione sistemica e sono state descritte anemia e piastrinopenia 7-10 ore dopo l'infusione dell'Oxaliplatino a probabile genesi immunomediata [24]. La mancanza di studi riguardo la piastrinopenia insorta in acuto dopo la procedura di chemioembolizzazione, permette solamente di ipotizzare i meccanismi eziopatogenetici. Si ritiene che la stessa TACE (procedura operativa, antibioticotera, mezzo di contrasto) potrebbe essere in grado di innescare una piastrinopenia con meccanismo immunomediato. Un'altra ipotesi è che la permanenza di tessuto necrotico nelle aree trattate possa attivare anticorpi in grado di provocare e mantenere una piastrinopenia.

Distintamente è stata effettuata una valutazione della prevalenza di effetti collaterali complessivamente rappresentati dalla cosiddetta Sindrome Post-chemioembolizzazione, riscontrata nell'80.5% dei casi, pertanto in linea con i dati internazionali. Tale dato deve essere interpretato in relazione alla natura della Sindrome Post-chemioembolizzazione che descrive un quadro clinico transitorio, responsivo ai trattamenti e quindi di breve durata.

L'analisi statistica ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il numero di complicanze insorte nei pazienti affetti da diabete mellito rispetto a quelli non affetti, con una prevalenza maggiore nei primi (26.7% vs 13.1%). Ciò può apparire relativamente prevedibile in relazione al noto ruolo di questa patologia nel predisporre l'insorgenza di effetti avversi di natura infettiva.

A differenza di quanto riportato in letteratura, nel nostro campione non si è riscontrata una differenza nell'insorgenza di complicanze in relazione alla presenza di un tumore primitivo o metastatico (14.5% vs 20.2%).

Per quanto riguarda la profilassi antibiotica attuata per questo tipo di procedure, è emersa una prevalenza di complicanze più elevata, statisticamente significativa, nel gruppo di pazienti trattati con ciprofloxacina rispetto a quello sottoposto a terapia con amoxicillina+Acido Clavulanico (29.5% vs 14.8%). Questo rilievo può essere interpretato alla luce della non omogenea distribuzione dei pazienti diabetici nei due gruppi in quanto ne risulta una percentuale maggiore nel gruppo trattato con ciprofloxacina.

Negli ultimi due anni, sulla base dell'esperienza clinica, è stata introdotto l'uso di Rifaximina come profilassi per ridurre il rischio di contaminazione batterica retrograda di origine intestinale. Contrariamente alle attese, il farmaco impiegato non sembrerebbe avere un consistente ruolo protettivo nei confronti dell'insorgenza di complicanze post-TACE.

I risultati hanno inoltre dimostrato l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra la prevalenza di complicanze insorte in pazienti trattati con la sola TACE ed i pazienti sottoposti a terapia combinata con TACE+RFTA. Tale valutazione è stata dettata dall'introduzione, nella nostra pratica di reparto, dell'associazione dei due approcci locoregionali al fine di ottimizzare l'efficacia terapeutica delle procedure.

L'analisi della prevalenza non ha evidenziato differenze nel numero di complicanze in relazione alla tipologia TACE; l'uso di particelle piuttosto che di Lipiodol® o la combinazione di entrambi, non è da ritenersi un fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze nella nostra popolazione di pazienti.

La medesima valutazione può essere fatta riguardo il tipo di farmaco scelto per il trattamento di chemioembolizzazione: non è evidenziabile una differenza statisticamente significativa tra la prevalenza di complicanze nelle procedure effettuate con Epirubicina o Irinotecan o Oxaliplatino.

La valutazione dei fattori di rischio è stata completata dall'analisi della variabile età, che rappresenta un fattore prognostico importante nel contesto delle patologie neoplastiche. L'età dei pazienti al momento dell'esecuzione delle TACE è risultata mediamente pari a 68.31. In base alla distribuzione delle età, la categorizzazione maggiormente rispondente a criteri clinici e di numerosità campionari, è risultata la distinzione in 4 classi (<55 anni, 56-65 anni, 66-75 anni, >75 anni); questa suddivisione è stata utilizzata nella valutazione della relazione tra l'età del soggetto al momento della TACE e l'insorgenza di complicanze a seguito della procedura. Dall'analisi dei risultati si evince che non sussiste una differenza statisticamente significativa tra le prevalenze di complicanze in relazione all'età: non costituisce quindi un fattore prognostico importante nel trattamento TACE.

E' corretto analizzare il lavoro nella consapevolezza che le analisi svolte hanno considerato il singolo trattamento di TACE come unità di valutazione. I conteggi e le relative percentuali sono da intendersi pertanto come percentuali rispetto al numero di TACE e non rispetto al numero di pazienti. Da ciò deriva che ciascuna procedura è stata analizzata indipendentemente, trascurando così l'effetto sommatorio nei pazienti sottoposti a molteplici TACE: è ipotizzabile che un paziente sottoposto ad un elevato numero di trattamenti presenti un performance-status ed una funzionalità epatica residua certamente più compromessa di un soggetto sottoposto ad un'unica procedura.

Questo studio offre la possibilità di intraprendere un percorso volto ad identificare i reali fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze post-chemioembolizzazione e a descrivere i più importanti fattori prognostici al fine di definire indicazioni terapeutiche profilattiche mirate. Le prospettive future prevedono la valutazione di ulteriori importanti potenziali fattori di rischio, suggeriti anche dalla letteratura, quali la presenza di varianti anatomiche vascolari e la presenza di *stent* vascolari o biliari. Un altro aspetto che ci siamo prefissi di valutare è rappresentato dal monitoraggio di alcuni parametri sierologici come gli indici di funzionalità epatica, di danno pancreatico e, soprattutto, l'indice di Child-Pugh come miglior espressione della funzionalità epatica.

Tabelle e Figure

	Diabete SI	Diabete NO	TOT
Complicanze SI	20 (26.7%)	29 (13.1%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	55 (73.3%)	193 (86.9%)	248 (83.5%)
TOT	75 (100%)	222 (100%)	297 (100%)

Tabella 1.

	Tumore primitivo	Tumore metastatico	TOT
Complicanze SI	28 (14.5%)	21 (20.2%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	55 (73.3%)	193 (86.9%)	248 (83.5%)
TOT	75 (100%)	222 (100%)	297 (100%)

Tabella 2.

	Rifaximina SI	Rifaximina NO	TOT
Complicanze SI	31 (18.5%)	18 (14.0%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	137 (81.5%)	111 (86.0%)	248 (83.5%)
TOT	168 (100%)	129 (100%)	297 (100%)

Tabella 3.

	Ciproxin®	Augmentin®	Tazocin®	TOT
Complicanze SI	13 (29.50%)	36 (14.80%)	0 (0.0%)	49 (16.6%)
Complicanze NO	31 (70.5%)	207 (85.2%)	10 (100%)	248 (83.4%)
TOT	44 (100%)	243 (100%)	10 (100%)	297 (100%)

Tabella 4.

	particelle	Lipiodol®	combinato	TOT
Complicanze SI	37 (16.2%)	10 (20.8%)	2 (10.0%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	192 (83.8%)	38 (79.2%)	18 (90.0%)	248 (83.5%)
TOT	229 (100%)	48 (100%)	20 (100%)	297 (100%)

Tabella 5.

	RFTA SI	RFTA NO	TOT
Complicanze SI	5 (10.9%)	44 (17.5%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	41 (89.1%)	207 (82.5%)	248 (83.5%)
TOT	46 (100%)	251 (100%)	297 (100%)

Tabella 6.

	Epirubicina	Irinotecan	Oxaliplatino	TOT
Complicanze SI	31 (15.2%)	5 (17.9%)	13 (20.6%)	49 (16.6%)
Complicanze NO	173 (84.8%)	23 (82.1%)	50 (79.4%)	246 (83.4%)
TOT	204 (100%)	28 (100%)	63 (100%)	295 (100%)

Tabella 7.

	≤55 anni	56-65 anni	66-75 anni	≥75 anni	TOT
Complicanze SI	4 (14.3%)	15 (19.7%)	21 (16.7%)	9 (13.4%)	49 (16.5%)
Complicanze NO	24 (85.7%)	61 (80.3%)	105 (83.3%)	58 (86.6%)	248 (83.5%)
TOT	28 (100%)	76 (100%)	126 (100%)	67 (100%)	297 (100%)

Tabella 8.

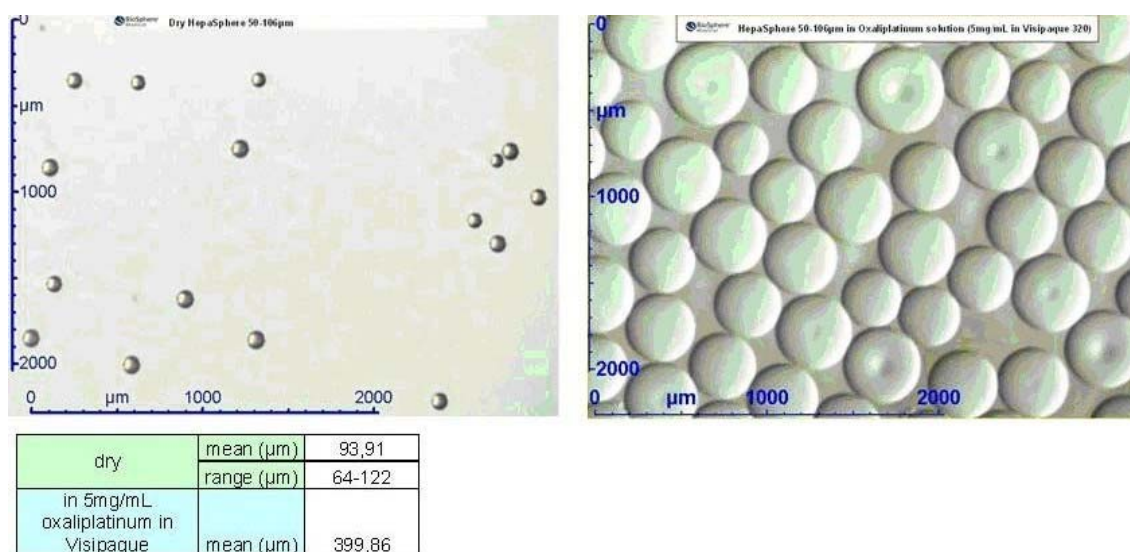


Figura 1. Particelle di DcBeads® caricate con Oxaliplatino.

Bibliografia

- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for hepatocellular carcinoma: is there room for a new studies?. *Clin Gastroenterol* 2001; 32: 383-389.
- Cammà C, Shepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: metaanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54.
- Salman HS, Cynamon J, Jagust M et al. Randomized phase II trial of embolization therapy versus chemoembolization therapy in previously treated patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Clin Colorectal Cancer* 2002; 2: 173-179.
- Falconi M, Bassi C, Bonora A et al. Role of chemoembolization in synchronous liver metastases from pancreatic endocrine tumours. *Dig Surg* 1999; 16: 32-38.
- Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH et al. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999; 17: 474-478.
- Tellez C, Benson AB 3rd, Lyster MT et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998, 82: 1250-1259.
- Rajan DK, Soulen MC, Clark TW et al. Sarcomas metastatic to the liver: Response and survival after cisplatin, doxorubicina, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 187-193.
- Burger I, Hong K, Schulick R et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 353-362.
- Poggi G, Amatu A, Montagna B et al. OEM-TACE: A New Therapeutic Approach in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; in press.
- Majno PE, Adam R, Bismuth H et al. Influence of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688-701.
- Lu CD, Peng SY, Jiang XC et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: Retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 1999; 23: 293-300.
- Harnois DM, Steers J, Andrews JC et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver transpl Surg* 1999; 5: 192-199.
- Addaro L, Di Costanzo GG, Tritto G et al. Fatal ischemic acute pancreatitis complicating trans-catheter arterial embolization of small hepatocellular carcinoma: do the risk outweigh the benefits?. *J Hepatol* 2008; 49(1): 149-152.
- La Spada E, Ghezzi C, Brusca T et al. Insufficienza renale acuta in paziente con carcinoma epatocellulare recentemente sottoposto a chemioembolizzazione trans arteriosa. *Recenti progressi in medicina* 2007; 98: 4.
- Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K et al. Complications Associated with Transcatheter Arterial Embolization for Hepatic Tumors. *Radiographics* 1998; 18: 605-619.

17. Kobayashi S, Nakamura Y, Terada T et al. Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1410-1415.
18. Makuuchi M, Sukigara M, Mori T et al. Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization therapy. *Nippon Acta Radiol* 1985; 156: 331-334.
19. Ashizawa K, Matsunaga N, Aso N et al. Bile lake: complications of transcatheter hepatic arterial infusion and embolization therapy. *Nippon Acta Radiol* 1991; 51: 121-126.
20. Brown KT, Kemeny N, Berger MF et al. Obstructive jaundice in patient receiving hepatic artery infusional chemotherapy: etiology, treatment implications, and complications after transhepatic biliary drainage. *JVIR* 1997; 8: 229-234.
21. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 1999; 19: 399-414.
22. Leung DA, Goin JE, Sickles C et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 321-326.
23. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am Journal of Haematology* 2006; 81: 193-198.
24. Buti S, Riccò M, Chiesa MD et al. Oxaliplatin-induced hemolytic anemia during adjuvant treatment of a patient with colon cancer: a case report. *Anticancer drugs* 2007; 18: 297-300.