



TARGET
TEAM TERAPIE ONCOLOGICHE
LOCO-REGIONALI TOSCANA



ISPRO
Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica

TARGET: Team Terapie Oncologiche Loco-Regionali Toscana
ISPRO: Istituto per lo Studio, la Prevenzione, e la Rete Oncologica

PROCEDURE ONCOLOGICHE LOCOREGIONALI (POLO)

Raccomandazioni cliniche
Versione aggiornata al 29-01-2021



Regione Toscana



CONTENUTI DEL DOCUMENTO

Introduzione	p. 3
Gruppo di lavoro	p. 4
Procedure locoregionali e valutazione multidisciplinare	p. 5
P1: alcolizzazione	p. 6
P2: chemioembolizzazione	p. 9
P3: chemioterapia intra-arteriosa	p. 13
P4: crioablazione	p. 16
P5: elettroporazione	p. 19
P6: HIPEC	p. 22
P7: HITHOC	p. 27
P8: ipertermia capacitiva esterna	p. 31
P9: PIPAC	p. 34
P10: radioembolizzazione	p. 37
P11: radioterapia stereotassica nella malattia oligometastatica	p. 40
P12: termoablazione percutanea	p. 45

INTRODUZIONE

Negli ultimi dieci anni abbiamo osservato una grande evoluzione della scienza medica e della tecnologia nella radiologia interventistica, nella chirurgia, nella radioterapia, e nella farmacologia.

Parallelamente si è compresa la necessità di affrontare il cancro in modo multidisciplinare perché raramente una singola metodica è in grado di risolvere il problema.

Le terapie locoregionali sono uno dei frutti di questi avanzamenti scientifici.

Esse sono integrate ad altre procedure terapeutiche e, di concerto con queste, possono avere una finalità curativa nelle malattie limitate, di consolidamento terapeutico su organi critici, o palliativa nelle malattie avanzate.

Il livello di invasività e la complessità operativa è variabile da metodica a metodica, e per questo l'indicazione o meno a ricevere uno di questi trattamenti è in genere frutto di una discussione multidisciplinare, con professionisti esperti nei singoli trattamenti.

Organizzare quindi una rete regionale che gestisca in maniera scientificamente ineccepibile le terapie locoregionali e sostenga e curi tutti i Pazienti, appare un obiettivo particolarmente importante sotto il profilo sanitario, civile e sociale. TARGET è nata un anno fa, con questo compito.

Attraverso l'identificazione di centri di riferimento per ciascuna delle metodiche di trattamento locoregionale e dei relativi referenti nonché dei criteri di ingaggio generali per le singole metodiche, abbiamo creato una rete per standardizzare le indicazioni, la selezione dei pazienti e le modalità operative.

Grazie allo sforzo compiuto da ciascun componente di questo Team, oggi siamo in grado di offrire al Cittadino e Paziente una rete attiva su tutto il territorio regionale, con dei referenti per ciascuna metodica di trattamento loco-regionale che potranno essere raggiunti da qualsiasi oncologo del territorio o gruppo multidisciplinare, qualora ritengano che uno di questi trattamenti possa rappresentare un'opportunità per uno dei loro pazienti, superando il limite logistico delle metodiche disponibili nei singoli presidi ospedalieri.

Non meno importante sarà l'impegno di questo gruppo di professionisti nella ricerca scientifica in questo particolare settore. Ne deriva che le raccomandazioni presenti in questo documento saranno nel tempo sottoposte a revisione critica in base alle novità della letteratura internazionale.

Con l'auspicio che tutto questo rappresenti uno strumento concreto alla lotta contro il cancro per i nostri Pazienti, ringrazio ciascun componente di questo Team per il proprio contributo ed ISPRO per il costante supporto.

Buon lavoro a tutti, Andrea Mambrini

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatore:

Andrea Mambrini, Massa Carrara

Autori:

Marcello Ambrogi, Pisa

Alessio Auci, Massa Carrara

Irene Bargellini, Pisa

Laura Candeloro, Siena

Tommaso Carfagno, Siena

Luca Carmignani, Pistoia

Laura Crocetti, Pisa

Massimo Falchini, Firenze (ASL Centro)

Edoardo Laiolo, Grosseto

Piero Vincenzo Lippolis, Pisa

Andrea Mambrini, Massa Carrara

Carlo Milandri, Arezzo

Fabiola Paiar, Pisa

Piero Paladini, Siena

Pasquale Petruzzi, Arezzo

Marco Rossi, Arezzo

Franco Roviello, Siena

Stefano Scaringi, Firenze (Careggi)

Luca Voltolini, Firenze (Careggi)

Estensori e collaboratori:

Laura Ginocchi, Massa Carrara

Maurizio Lucchesi, Massa Carrara e Pisa

Massimo Orlandi, Massa Carrara

Supervisori:

Roberto Arpesani, Livorno

Cecilia Barbara, Livorno

Giancarlo Basili, Pontedera

Pierluigi Bonomo, Firenze (Careggi)

Simona Borghesi, Arezzo

Camilla Casi, Siena

Giovanna Cirigliano, Lucca

Patrizia Denticò, Empoli

Samantha Di Donato, Prato

Daniele Marrelli, Siena

Gianluca Masi, Pisa

Giulia Meoni, Firenze (ASL Centro)

Simona Messinese, Grosseto

Marcello Mignogna, Lucca

Francesco Mondaini, Firenze (Careggi)

Elisa Pellegrini, Firenze (Careggi)

Roberto Petrioli, Siena

Claudio Raspanti, Firenze (ASL Centro)

Francesca Rossi, Grosseto

Roberto Santini, Prato e Pistoia

Silvia Scoccianti, Firenze (ASL Centro)

Consulente esterno:

Giammaria Fiorentini, Pesaro, Ravenna

PROCEDURE ONCOLOGICHE LOCOREGIONALI E VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Riguardo le procedure di trattamento antitumorale locoregionali, è elemento imprescindibile che, per la maggior parte di questi trattamenti, vi sia la necessità di una discussione multidisciplinare per una corretta selezione dei pazienti candidabili, nell'interesse dei pazienti stessi e per l'ottimizzazione delle risorse (garantire al paziente un trattamento quando questi rappresenti un'opportunità).

Ciò è di particolare importanza vista la mancanza, per alcune delle metodiche offerte, di studi clinici randomizzati con dati conclusivi su *endpoints* classici, come la sopravvivenza globale nelle malattie metastatiche.

Riguardo alle raccomandazioni contenute nel presente documento, i gruppi multidisciplinari dei centri di riferimento per le singole metodiche di trattamento locoregionale si renderanno disponibili alla discussione dei casi (esclusivamente per valutare l'indicazione alla metodica) qualora non vi sia la possibilità di una valutazione nel centro di riferimento del paziente.



Gruppi Oncologici Multidisciplinari e Rete Regionale.

ALCOLIZZAZIONE

Cenni sulla metodica

L'alcolizzazione, o PEI (*Percutaneous Ethanol Injection*), è una procedura di radiologia interventistica che consiste nella somministrazione percutanea mediante ago adeguato e sotto guida ecografica di etanolo al 95% direttamente all'interno del nodulo di HCC.

Con tale metodica, caratterizzata da basso rischio, ripetibilità ed alta selettività, si ottiene la necrosi coagulativa della lesione trattata, con un processo detto di ablazione chimica.

Tale procedura rappresenta tutt'oggi una valida opzione terapeutica per quelle lesioni in cui il trattamento ablativo fisico mediante radiofrequenza/microonde non sia attuabile, ad esempio per vicinanza a grossi vasi, a strutture gastrointestinali etc.

Il trattamento è indirizzato elettivamente ai piccoli noduli di HCC, di dimensioni uguali o inferiori ai 2 cm e in numero uguale o inferiore a 3, anche come downstaging e/o ponte al trapianto di fegato, come anche nel trattamento delle recidive, nei quali la chirurgia o altre opzioni terapeutiche ablativo non siano fattibili.

Organi bersaglio

FEGATO

Patologia oncologica primitiva

- Epatocarcinoma (HCC)

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Epatocarcinoma (HCC)
 - Stadio molto precoce e precoce (very early stage ed early stage, stadio 0-A secondo il BCLC - *Barcellona Clinic Liver Center*);
 - Downstaging;
 - Bridge per il trapianto.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Lesione ben visibile all'ecografia;
 - Classe di Child-Pugh A- B7;
 - Performance status secondo ECOG 0-1;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi.
- Principali controindicazioni:
 - Lesione non visualizzabile all'ecografia;
 - Funzione epatica scompensata (Child > B7);
 - Performance status scarso (ECOG > 2);
 - Coagulopatia (PT<40%) e/o piastrinopenia (conta <40000/ μ L) non correggibile;
 - Diffusione extraepatica della malattia;
 - Trombosi dei rami portali principali;
 - Volume neoplastico >30% del volume epatico.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini – Dr. Alessio Auci
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
U.O. Radiologia Interventistica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585.657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
@: alessio.auci@uslnordovest.toscana.it
 - Dr. Claudio Vignali
U.O. Radiologia – Ospedali Versilia e San Luca (Lido di Camaiore e Lucca) T.: 0584.6057193 @: claudio.vignali@uslnordovest.toscana.it
 - Dr. Spartaco Sani
U.O.C. Malattie Infettive – Ospedale Civile (Livorno)
T.: 0586.223282 @: spartaco.sani@uslnordovest.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Francesco Mondaini
U.O. Radiologia Vascolare e Interventistica
T.: 055.7946846 @: mondainif@aou-careggi.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Claudio Raspanti
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Giovanni di Dio (Firenze)
T.: 055.6932587 @: claudio.raspanti@uslcentro.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Laura Candeloro
U.O.S.A. Radiologia Interventistica
T.: 0577.585704 @: laura.candeloro@ao-siena.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA SUDEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Edoardo Laiolo
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale Misericordia (Grosseto)
T.: 0564.485473 @: edoardo.laiolo@uslsudest.toscana.it

- Dr. Pasquale Petruzzi
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575.255082 @: pasquale.petruzzi@uslsudest.toscana.it
- Dr. Marco Rossi
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575/254518 @: marco.rossi@uslsudest.toscana.it

Riferimenti bibliografici (*Alcolizzazione*)

1. Livraghi T. *Role of Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis 2001;19:292–300*
2. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, Pompili M, et al. *Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197:101–108.*
3. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. Radiology 1999;210: 655–661.*
4. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Komatsu Y, Yoshiura K, et al. *Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. AJR 1993;160:1023–1028.*
5. Livraghi T, Fest D, Monti F, Salmi A, Vettori C. *US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. Radiology 1986;161:309–312.*
6. Ebara M, Ohto M, Sugiura N, Kita K, Yoshikawa M, Okuda K, et al. *Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. J Gastroenterol Hepatol 1990;5: 616–626.*
7. Sheu JC, Huang GT, Chen DS, Sung JL, Yang PM, Wei TC, et al. *Small hepatocellular carcinoma: Intra tumor ethanol treatment using new needle and guidance systems. Radiology 1987;163:43–48.*
8. Buscarini L, Di Stasi M, Buscarini E, Fornari F, Squassante L, Rossi S, et al. *Clinical presentation, diagnostic work-up and therapeutic choices in two consecutive series of patients with hepatocellular carcinoma. Oncology 1996;53:204–209.*
9. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228:235–240.*
10. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bassi A, Moretti M, Di Giulio M, Marchi S, et al. *Longterm results of percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A European experience. Eur Radiol 1997;7:514– 519.*

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE

Cenni sulla metodica

La chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) è una procedura interventistica, il cui utilizzo è ormai consolidato nel trattamento di lesioni neoplastiche del fegato. Essa consiste nell'iniezione intra-arteriosa trans-catetere di un agente embolizzante caricato con un farmaco chemioterapico a livello delle arterie afferenti alla/e lesione/i.

A seconda dei materiali utilizzati è possibile distinguere:

- Conventional TACE (c-TACE): eseguita con un'emulsione di Lipiodol e farmaci chemioterapici, a cui segue l'iniezione di un agente embolizzante temporaneo o permanente;
- Drugs Eluting Microsphere TACE (DEM-TACE): eseguita con microsfere ad azione embolizzante permanente caricate con chemioterapico;
- Degradable Starch Microsphere TACE (DSM-TACE): eseguita con microsfere riassorbibili e chemioterapico;
- Balloon Occluded TACE (b-TACE): eseguita utilizzando un microcatetere dotato di un palloncino distale, per favorire una redistribuzione di flusso tale da incrementare la concentrazione intralesionale del farmaco chemioterapico.

Organi bersaglio

FEGATO

Patologia oncologica primitiva

- Epatocarcinoma (HCC)
- Colangiocarcinoma intraepatico
- Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino gastrointestinale (NET)
- Metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto (mCRC)
- Casi selezionati di metastasi epatiche da altri primitivi

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Epatocarcinoma (HCC)
 - In stadio intermedio, stadio B secondo il Barcellona Clinic Liver Center (BCLC);
 - Al fine di ottenere downstaging e/o controllo di malattia (bridging) nella prospettiva di trapianto di fegato;
 - In stadio precoce, stadio 0-A secondo BCLC, qualora le opzioni terapeutiche previste non siano fattibili;
- Colangiocarcinoma intraepatico
 - In pazienti con lesione non resecabile o clinicamente controindicati all'intervento chirurgico, nel contesto di una malattia predominante di fegato;
- Metastasi da tumore neuroendocrino gastrointestinale (NET)
 - In pazienti con quadro di malattia limitata al fegato, in presenza di controindicazione all'intervento chirurgico e progressione / controindicazione al trattamento sistemico o radiometabolico;

- Metastasi da carcinoma del colon-retto (mCRC)
 - In pazienti con un quadro di malattia limitata al fegato o prevalentemente epatica, in caso di progressione dopo chemioterapia o per consolidamento dei risultati di questa;
- Casi selezionati di metastasi epatiche da altri primitivi
 - In pazienti selezionati caso per caso, con malattia limitata al fegato.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Diagnosi accertata di malattia primitiva o secondaria epatica in base a criteri anatomico-patologici o radiologici (questi ultimi in caso di HCC);
 - Massa neoplastica $\leq 50\%$ della massa epatica;
 - Classe di Child-Pugh A- B7;
 - Performance status secondo ECOG 0-1;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi.
- Controindicazioni assolute:
 - Trombosi neoplastica della vena porta o flusso sanguigno di tipo epatofugo;
 - Funzione epatica scompensata (Child $> B7$);
 - Performance status scarso (ECOG > 2);
 - Controindicazioni all'esecuzione di esame angiografico (piastrinopenia non correggibile, coagulopatia, insufficienza renale severa, storia di reazione allergica grave al mezzo di contrasto).
- Controindicazioni relative:
 - TIPS;
 - Trombosi non neoplastica della vena porta di tipo segmentale o subsegmentale (in questi casi il trattamento è sicuro solo se effettuato in modo superselettivo);
 - Volume tumorale $> 50\%$ del volume epatico totale;
 - Performance status secondo ECOG 2.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini – Dr. Alessio Auci
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
U.O. Radiologia Interventistica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585.657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
@: alessio.auci@uslnordovest.toscana.it

- Dr. Roberto Arpesani
U.O.C. Radiologia e Radiologia Interventistica – Ospedale Civile (Livorno)
T.: 0586.223279 @: roberto.arpesani@uslnordovest.toscana.it

- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Francesco Mondaini
U.O. Radiologia Vascolare e Interventistica
T.: 055.7946846 @: mondainif@aou-careggi.toscana.it

- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Claudio Raspanti
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Giovanni di Dio (Firenze)
T.: 055.6932587 @: claudio.raspanti@uslcentro.toscana.it

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Laura Candeloro
U.O.S.A. Radiologia Interventistica
T.: 0577.585704 @: laura.candeloro@ao-siena.toscana.it

- AZIENDA USL TOSCANA SUDEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Edoardo Laiolo
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale Misericordia (Grosseto)
T.: 0564.485473 @: edoardo.laiolo@uslsudest.toscana.it

 - Dr. Pasquale Petruzzi
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575.255082 @: pasquale.petruzzi@uslsudest.toscana.it

Riferimenti bibliografici (Chemoembolizzazione)

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(8):1386-1422.
3. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268-1289.
4. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. (2020) Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(7):844-860.
5. Sahara S, Kawai N, Sato M, et al. (2012) Prospective Evaluation of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) with Multiple Anti-Cancer Drugs (Epirubicin, Cisplatin, Mitomycin C, 5-Fluorouracil) Compared with TACE with Epirubicin for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*, 35(6):1363-1371.
6. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology*, 33(1):41-52.
7. Iezzi R, Pompili M, Rinninella E, et al. (2019) TACE with degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib. *Eur Radiol*, 29(3):1285-1292.
8. Schicho A, Pereira PL, Michalik K, Beyer LP, Stroszczyński C, Wiggermann P (2018) Safety and efficacy of transarterial chemoembolization with degradable starch microspheres (DSM-TACE) in the treatment of secondary liver malignancies. *OncoTargets and therapy*, 11:345-350.
9. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. (2015) GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol*, 172(4):R151-166.
10. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. (2016) Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovascular and interventional radiology*, 39(3):334-343.
11. Lucatelli P, Corradini LG, De Rubeis G, et al. (2019) Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization (b-TACE) for Hepatocellular Carcinoma Performed with Polyethylene-Glycol Epirubicin-Loaded Drug-Eluting Embolics: Safety and Preliminary Results. *Cardiovascular and interventional radiology*, 42(6):853-862.
12. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37(2):429-442.
13. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, Pereira SP (2017) Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. *Hepatic oncology*, 4(4):99-109.
14. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1387-95. Erratum in: *Anticancer Res.* 2013 Nov;33(11):5211.
15. Fiorentini G, Sarti D, Nani R, Aliberti C, Fiorentini C, Guadagni S. Updates of colorectal cancer liver metastases therapy: review on DEBIRI. *Hepat Oncol.* 2020 Jan 21;7(1).

CHEMIOTERAPIA INTRA-ARTERIOSA

Cenni sulla metodica

Si tratta di una metodica che consente la somministrazione di chemioterapici standard nel circolo tumorale arterioso attraverso un cateterismo selettivo o superselettivo del circolo arterioso afferente alle localizzazioni di malattia.

L'infusione intra-arteriosa consente di concentrare il trattamento chemioterapico nel distretto corporeo o organo interessato, minimizzando con alcuni farmaci la diffusione sistemica. Inoltre, essendo la vascolarizzazione delle lesioni metastatiche principalmente arteriosa questo consente di ottenere una maggiore concentrazione dei farmaci a livello tumorale e può essere alla base del superamento delle farmaco-resistenze con meccanismo dose correlato, ottenendo un controllo di malattia anche in condizioni di pesante pretrattamento.

Il trattamento può essere esclusivo o integrato a chemioterapia sistemica.

Organi bersaglio

DISTRETTO VISCERALE DEL TRIPODE CELIACO

FEGATO

PARETE TORACICA

PELVI

ARTI

Patologia oncologica primitiva

- Neoplasia del pancreas localmente avanzata o metastatica
- Neoplasie delle vie biliari localmente avanzate o metastatiche
- Metastasi da tumore solido

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Neoplasia del pancreas localmente avanzata o metastatica
 - In pazienti candidati per diffusione di malattia a terapia medica;
 - Opzione terapeutica dalla seconda o terza linea (in base alle precedenti scelte terapeutiche);
- Neoplasie delle vie biliari localmente avanzate o metastatiche
 - In pazienti candidati per diffusione di malattia a terapia medica;
 - Opzione terapeutica dalla seconda linea;
- Metastasi da tumore solido
 - In pazienti candidati per diffusione di malattia a terapia medica;
 - A fallimento dei trattamenti antitumorali standard secondo PDTA specifici;
 - Per:
 - Controllo di malattia in circostanza di impegno d'organo o distretto prevalente;
 - Scopo sintomatico/palliativo (dolore, trattamento di estese aree di ulcerazione neoplastica a distribuzione distrettuale);

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Performance status secondo ECOG 0-2;

- Aspettativa di vita di almeno 3 mesi (potenziali eccezioni per i trattamenti a scopo sintomatico/palliativi);
- Principali controindicazioni:
 - Da valutare nel singolo paziente in base all'estensione locale ed extra-regionale di malattia;
 - Controindicazioni all'arteriografia.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050-996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini – Dr. Alessio Auci
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
U.O. Radiologia Interventistica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585/657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
@: alessio.auci@uslnordovest.toscana.it
 - Dr. Roberto Arpesani
U.O.C. Radiologia e Radiologia Interventistica – Ospedale Civile (Livorno)
T.: 0586.223279 @: roberto.arpesani@uslnordovest.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Francesco Mondaini
U.O. Radiologia Vascolare e Interventistica
T.: 055.7946846 @: mondainif@aou-careggi.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Laura Candeloro
U.O.S.A. Radiologia Interventistica
T.: 0577.585704 @: laura.candeloro@ao-siena.toscana.it

Riferimenti bibliografici (*Chemioterapia intra-arteriosa*)

1. Choti MA, Bulkley GB. Management of hepatic metastases. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 5: 65-80.
2. Weiss L, Grandmann E, Torhost J, et al. Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: An analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150: 195-203.
3. Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969.
4. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1836-1840.
5. Kemeny N, Cohen A, Seiter K, Conti JA, Sigurdson ER, Tao Y, et al. Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 330-335.
6. Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluoro-deoxyuridine in patients with liver metastases from 475 colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
7. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, Hannigan JF Jr, Rayner A, Ignoffo RJ, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646- 1654.
8. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culhane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693.
9. Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, Fitzgibbons RJ Jr, Mailliard JA, Rubin J, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125: 1022-1027.
10. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: Long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112-1118.
11. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of the hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258.
12. Van Groeningen CJ, Van derVijgh WJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of 5 day CPT-11 hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 768 (abstr). Van Tellingen O, Kuck M, Vlasveld LT, et al. Unchanged pharmacokinetics of etoposide given by intra-arterial hepatic infusion as compared with intravenous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38: 387-390.
13. Amesur NB, Zajko AB, Orons PD. Interventional radiology techniques for intra-arterial chemo-embolization. *Hepatocellular Cancer*, 2005 – Springer; pp. 215-231.

CRIOABLAZIONE

Cenni sulla metodica

La crioblazione è una procedura utilizzata in radiologia interventistica in cui basse temperature vengono sfruttate per distruggere tessuti neoplastici, mediante un approccio percutaneo sotto guida imaging.

A tal fine si utilizzano piccole criosonde che veicolando gas quali elio e argon inducono, sfruttando l'effetto Joule-Thompson, un congelamento rapido della lesione, ottenendo un crollo locale della temperatura. L'ipotermia si propaga così nei tessuti circostanti, formando, intorno alla punta della criosonda, la cosiddetta "ice-ball" (palla di ghiaccio), inducendo la necrosi tissutale secondo un meccanismo di danno fisico diretto e di citotossicità vascolare-mediata.

Tale procedura è eseguita preferibilmente sotto guida TC, che consente un più fine controllo della formazione dell'ice-ball rispetto ai tessuti circostanti.

La crioblazione presenta tra i suoi principali vantaggi, oltre alla ripetibilità, quello di avere un intrinseco effetto analgesico (caratteristica che la rende disponibile per il trattamento di lesioni non suscettibili di ablazione con RFA per la loro localizzazione); inoltre l'utilizzo sinergico di più criosonde consente di ablate lesioni di dimensioni maggiori, modulando anche la forma dell'ice-ball, sempre sotto uno stringente monitoraggio imaging.

Tale procedura ha la sua applicazione principale nel trattamento di tumori renali, soprattutto di piccole dimensioni, ma anche in casi selezionati di piccole lesioni polmonari (primitive o secondarie) non suscettibili di trattamento chirurgico o ablativo con RFA. Iniziali evidenze in letteratura riguardano inoltre l'utilizzo della crioblazione in ambito epatico.

Organi bersaglio

RENE

POLMONE

Patologia oncologica primitiva

- Tumori renali primitivi
- Tumori polmonari primitivi
- Metastasi polmonari (casi selezionati)

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Tumori renali primitivi
 - Lesioni di piccole dimensioni (<7cm), T1 secondo TNM, stadio I;
 - Pazienti non candidabili alla chirurgia;
 - Necessità di preservare più tessuto renale possibile (paziente monorene, funzione renale compromessa, predisposizione genetica alla formazione di multipli tumori renali).
- Tumori polmonari primitivi
 - Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), stadio I, con lesioni periferiche, di dimensioni inferiori a 3 cm;
 - Pazienti non candidabili alla chirurgia.

- Metastasi polmonari (casi selezionati)
 - Lesioni secondarie, in numero uguale o inferiore a 5 e di dimensioni uguali o inferiori a 3 cm.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Performance status secondo ECOG 0-2;
- Principali controindicazioni:
 - Coagulopatia non correggibile.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini – Dr. Alessio Auci
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
U.O. Radiologia Inteventistica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585.657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
@: alessio.auci@uslnordovest.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Francesco Mondaini
U.O. Radiologia Vascolare e Interventistica
T.: 055.7946846 @: mondainif@aou-careggi.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Claudio Raspanti
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Giovanni di Dio (Firenze)
T.: 055.6932587 @: claudio.raspanti@uslcentro.toscana.it
 - Dr. Luca Carmignani
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Jacopo (Pistoia)
T: 0573.351840 @: luca.carmignani@uslcentro.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Laura Caneloro
U.O.S.A. Radiologia Interventistica
T.: 0577.585704 @: laura.caneloro@ao-siena.toscana.it

- AZIENDA USL TOSCANA SUDEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Edoardo Laiolo
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale Misericordia (Grosseto)
T.: 0564.485473 @: edoardo.laiolo@uslsudest.toscana.it
 - Dr. Pasquale Petruzzi
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575.255082 @: pasquale.petruzzi@uslsudest.toscana.it

Riferimenti bibliografici (*Crioablazione*)

1. Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011;258:351–69.
2. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemelewick TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344–62.
3. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol*. 2004;6(Suppl 4):S9–19.
4. Cazzato R, Garino J, Ramamurth N et al. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol*. 2016; 33:140-156
5. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182:1271–9
6. Buy X, Lang H, Garnon J, Sauleau E, Roy C, Gangi A. Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1353–61.
7. Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, Charboneau JW. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol*. 2008;179(6): 2136–40.
8. Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(6):813–21.
9. Bang HJ, Littrup PJ, Currier BP, et al. Percutaneous cryoablation of metastatic lesions from non-small cell lung carcinoma: initial survival, local control, and cost observations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23(6):761–9.
10. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One*. 2011;6(11):e27086.
11. Yamauchi Y, Kawamura M. *Cryoablation for metastatic lung tumor derived from colorectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36(8):1259–62.

ELETTROPORAZIONE

Cenni sulla metodica

L'elettroporazione è una procedura interventistica che, mediante l'applicazione di un campo elettrico esterno di intensità variabile, induce un aumento della permeabilità della membrana cellulare. Le membrane cellulari vanno incontro al processo di porazione (formazione di pori nel doppio strato fosfolipidico), se sottoposte a una differenza di potenziale trans-membrana superiore ad un determinato valore soglia, che solitamente varia tra i 100 mV e 1-2 V.

A seconda dell'intensità del campo elettrico applicato e della sua durata, è possibile distinguere:

- Elettroporazione irreversibile (IRE): ottenibile con campi elettrici di elevata intensità e/o con un elevato valore di "pulse length". La procedura induce una marcata formazione di pori (di grandi dimensioni) a livello della membrana cellulare, con un aumento della permeabilità cellulare e uno squilibrio osmotico e/o idro-elettrolitico. Al termine dell'applicazione del campo elettrico, i pori generati non vengono riparati, con un conseguente perpetuarsi del danno cellulare suddetto, fino alla necrosi.
- Elettroporazione reversibile (elettrochemioterapia): ottenibile con campi elettrici di bassa intensità e con un basso valore di "pulse length". La procedura parte con l'iniezione locale di farmaci chemioterapici (cisplatino, bleomicina). A distanza di circa 8-20 minuti dall'iniezione, si procede con l'induzione del campo elettrico con la conseguente formazione di piccoli pori a livello della membrana cellulare, che, aumentando la permeabilità, facilitano l'ingresso del farmaco a livello intra-cellulare. Al termine dell'applicazione del campo elettrico, i pori vengono prontamente riparati, con il conseguente intrappolamento del chemioterapico all'interno della cellula, dove svolgerà la sua azione citotossica.

Organi bersaglio

FEGATO
PROSTATA
PANCREAS
CUTE
SCHELETRO
RENE

Patologia oncologica primitiva

- Tumori primitivi o secondari negli organi bersaglio descritti

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Fegato
 - Lesioni primitive (HCC, colangiocarcinoma);
 - Lesioni secondarie (metastasi da CCR) < 3 cm;
 - Lesioni adiacenti a strutture critiche.
- Prostata
 - Lesioni < 2 cm;
 - Lesioni adiacenti a strutture critiche.

- Pancreas
 - Trattamento esclusivo di lesioni localmente avanzate non resecabili;
 - Trattamento dei margini chirurgici durante una resezione (in lesioni localizzate vicino a strutture critiche), per un corretto controllo di malattia a livello dei margini chirurgici.
- Cute
 - Trattamento di lesioni primitive (carcinoma basocellulare, carcinoma spinocellulare, melanoma, sarcoma di Kaposi) o secondarie, non resecabili per motivi tecnici o estetici.
- Scheletro
 - Trattamento (controllo di malattia, terapia antalgica) di lesioni primitive o secondarie localizzate in prossimità di strutture critiche.
- Rene
 - Lesioni primitive o secondarie < 3 cm;
 - Lesioni adiacenti a strutture critiche.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (tra 18 e 80 anni);
 - Diagnosi accertata di malattia primitiva o secondaria in base a criteri anatomo-patologici o radiologici;
 - Performance status secondo ECOG 0-1;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi;
 - Paziente unfit per le terapie convenzionali;
 - Trattamento neoadiuvante per le terapie convenzionali (chirurgia) in casi selezionati.
- Principali controindicazioni:
 - Gravidanza e allattamento;
 - Malattia cardiovascolare grave;
 - Disturbi della coagulazione;
 - Processi infettivi acuti o cronici;
 - Disfunzione polmonare o renale;
 - Presenza di defibrillatore impiantabile o di pacemaker;
 - Presenza di device metallici nelle vicinanze dell'area da trattare;
 - Allergia a chemioterapici;
 - Presenza di metastasi a distanza non trattabili o mancato controllo della malattia oncologica primitiva.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961 @: laura.crocetti@med.unipi.it

Riferimenti bibliografici (*Elettroporazione*)

1. Luft C, Ketteler R. *Electroporation Knows No Boundaries*. *J Biomol Screen*. 2015 Sep; 20 (8): 932-942.
2. Campana LG, Testori A, Curatolo P, et al. *Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors*. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Dec; 42(12):1914-1923.
3. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. *Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives*. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017; 4: 49-58.
4. Alnaggar M, Qaid AM, Chen J, et al. *Irreversible electroporation of malignant liver tumors: Effect on laboratory values*. *Oncol Lett*. 2018 Sep; 16(3): 3881-3888.
5. Hsiao CY, Huang KW. *Irreversible electroporation: a novel ultrasound-guided modality for non-thermal tumor ablation*. *J Med Ultrasound*. 2017; 25(4):195–200.
6. Edhemovic I, Brecej E, Gasljevic G, et al. *Intraoperative Electrochemotherapy of Colorectal Liver Metastases*. *J Surg Oncol*. 2014 Sep; 110(3):320-327.
7. Guenther E, Klein N, Zapf S, et al. *Prostate cancer treatment with Irreversible Electroporation (IRE): Safety, efficacy and clinical experience in 471 treatments*. *Plos One*. 2019; 14(4):
8. Ting F, Tran M, Haynes AM, et al. *Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar; 19(1): 46-52.
9. Ansari D, Kristoffersson S, Andersson R, et al. *The role of irreversible electroporation (IRE) for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review of safety and efficacy*. *Scan J of Gastroenterology*. 2017; 52(11).
10. Granata V, Fusco R, Piccirillo M, et al. *Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results*. *Intern J of Surgery*. 2015; 18: 230-236.
11. Kunte C, Letulé V, Gehl J, et al. *Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT*. *Br J Dermatol*. 2017 Jun; 176(6): 1475-1485.
12. Narayanan G, Doshi MH. *Irreversible Electroporation (IRE) in Renal Tumors*. *Curr Urol Rep*. 2016 Feb; 17(2):15.
13. Fini M, Tschon M, Ronchetti M, et al. *Ablation of bone cells by electroporation*. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Nov; 92(11): 1614-1620.
14. Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D, et al. *Antivascular effect of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases*. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(5):729-746.
15. Miklavcic D, Sersa G, Brecej E, et al. *Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors*. *Med Biol Eng Comput*. 2012; 50: 1213-1225.
16. Hogenes AM, Slump CH, Overduin CG, et al. *Effect of Irreversible Electroporation parameters and the presence of metal stent on the electric field line pattern*. *Sci Rep*. 2020; 10.

HIPEC (CHEMIO-IPERTERMIA INTRAPERITONEALE)

Cenni sulla metodica

Si tratta di un trattamento multimodale costituito da chirurgia cito-riduttiva massimale (peritonectomia ed eventuale resezione multi-viscerale e/o multi-parenchimale) seguita da chemioterapie ipertermica endoperitoneale (HIPEC) per i pazienti con carcinosi peritoneale isolata.

Il requisito fondamentale per un trattamento multimodale efficace della carcinosi peritoneale è la possibilità di ottenere una citoriduzione chirurgica macroscopicamente completa (comprendente la peritonectomia secondo Sugarbaker) che significa asportare chirurgicamente tutta la carcinosi peritoneale evidente senza lasciare residui di malattia con spessore superiore a 0.25 cm.

Alla peritonectomia segue la chemioperfusione ipertermica intraperitoneale (HIPEC) che ha il fine di trattare i residui microscopici di malattia. La HIPEC fonda il suo razionale nella evidenza di una maggiore sensibilità delle cellule tumorali alle alte temperature, nella dimostrata sinergia tra elevate temperature ed effetto citotossico di alcuni farmaci antitumorali e nella possibilità di ottenere una maggior penetrazione dei chemioterapici all'interno del peritoneo.

Dati di letteratura evidenziano come i risultati migliori si ottengono in pazienti in cui sia possibile ottenere una citoriduzione chirurgica completa (assenza di residui di malattia con spessore superiore a 0.25 cm) ed in cui vi sia un interessamento peritoneale non eccessivamente esteso (Peritoneal Cancer Index, PCI < 20).

Organi bersaglio

PERITONEO

Patologia oncologica primitiva

Il trattamento è ad oggi largamente accettato come procedura terapeutica nella gestione di:

- Carcinoma mucinoso della appendice (pseudomixoma peritonei)
- Mesotelioma peritoneale
- Carcinoma sieroso-papillare primitivo del peritoneo

Inoltre, è utilizzato nel trattamento della carcinosi peritoneale originata da:

- Carcinoma gastrico
- Carcinoma coloretale
- Carcinoma ovarico
- Carcinomi derivanti da altri organi addominali in casi ben selezionati

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Carcinoma mucinoso della appendice (pseudomixoma peritonei)
 - Trattamento di prima scelta (upfront), ove chirurgicamente resecabile in termini di citoriduzione ottimale (CC0-1);
- Mesotelioma peritoneale
 - Trattamento di prima scelta (upfront) in pazienti selezionati (ECOG PS 0-1 e raggiungimento di citoriduzione ottimale CC0-1);
 - Trattamento dopo chemioterapia a base di platino in pazienti con: PCI>17, componente sarcomatoide, elevato impegno chirurgico);

- Carcinoma gastrico
 - Carcinoma gastrico localmente avanzato (N+ e/o T3/T4) candidabile a un trattamento chemioterapico neoadiuvante, sottoposto a laparoscopia diagnostica con citologia peritoneale o lavaggio peritoneale positivi per cellule neoplastiche; tali pazienti sono candidati a un trattamento chemioterapico pre-operatorio, successiva resezione chirurgica e contestuale HIPEC;
 - Carcinoma gastrico resecabile con carcinosi peritoneale sincrona sottoposto a chemioterapia sistemica, in risposta;
 - Recidiva peritoneale di carcinoma gastrico già sottoposto a trattamento chemioterapico con PCI ≤ 6 ;
- Carcinoma coloretale
 - Precedente trattamento con almeno due linee di chemioterapia per malattia metastatica peritoneale comprendenti i farmaci standard;
 - Recidiva peritoneale, suscettibile, dopo un trattamento di prima linea, di resezione chirurgica potenzialmente radicale o con minimo residuo di malattia;
 - Pazienti in buone condizioni generali (PS 0-1), PCI <16 , biologia della malattia favorevole (assenza di mutazioni di BRAF e RAS), casi sincroni o metacroni non pT4 e/o pN2, G3;
- Carcinoma ovarico
 - Pazienti in stadio III candidate a terapia medica primaria (dove vi sia controllo di malattia dopo 3 cicli di chemioterapia standard) e a successivo intervento chirurgico di tipo citoriduttivo; tali pazienti riceveranno una chemioterapia di prima linea, successivo intervento chirurgico di citoriduzione e contestualmente HIPEC e successivo completamento del programma chemioterapico;
 - Malattia recidivante platino-sensibile;

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Età fino a 65 anni e ECOG PS 0 o 1, oppure tra i 65 e 70 anni con ECOG PS 0; oltre i 70 è necessario selezionare attentamente il paziente per l'aumento della morbilità postoperatoria;
 - Malattia limitata al peritoneo o peritoneal-prevalent (valutando il singolo caso in ambito multidisciplinare);
 - Malattia peritoneale giudicata potenzialmente resecabile radicalmente o con residuo minimo (CC0/CC1);
- Principali controindicazioni:
 - anamnesi clinica sfavorevole (problematiche cardiologiche, respiratorie, metaboliche, psichiatriche non controllate farmacologicamente o altrimenti invalidanti);
 - Malnutrizione;
 - Peritonite in atto;
 - Metastasi extra-addominali concomitanti;
 - Metastasi epatiche non resecabili;
 - Massivo coinvolgimento del peritoneo;
 - Impossibilità di citoriduzione ottimale;

- Per i tumori ovarici, i carcinomi di basso grado o borderline o neoplasie non epiteliali
- Pazienti con infezione in fase attiva o con altra patologia neoplastica (eccetto basalioma della cute);

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Piero Vincenzo Lippolis
S.O.D. Chirurgia Generale e Peritoneale, stabilimento di Cisanello
T.: 050.995429 – 050.997411
@: dipchirgen@ao-pisa.toscana.it, p.lippolis@ao-pisa.toscana.it;
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Stefano Scaringi
U.O.C. Chirurgia dell'Apparato Digerente
T.: 055.7947240 – 055.7947404
@: scaringis@aou-careggi.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Franco Roviello
U.O.C. Chirurgia Generale e Oncologica
T.: 0577/585157
@: franco.roviello@unisi.it
 - Prof. Daniele Marrelli
U.O.C. Chirurgia Generale e Oncologica
T.: 0577/233181
@: daniele.marrelli@unisi.it

Riferimenti bibliografici (HIPEC)

1. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jul Aug;65(4):284-298.
2. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30:2449-2456.
3. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multiinstitutional experience. *J Clin Oncol.* 2009;27:6237-6242.
4. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2008;98:263-267.
5. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1686-1693.
6. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27: 681-685.
7. Esquivel J, Piso P, Verwaal V, et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110:777-778.
8. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249:900-907.
9. Goere D, Souadka A, Faron M, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study [published online ahead of print January 29, 2015]. *Ann Surg Oncol.*
10. Elias D, Goere D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50: 332-340.
11. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A et al: Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *J Clin Oncol* 27: 1-5, 2008 (Ahead of print).
12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21, 20: 3737-43, 2003.
13. Sugarbaker PH: Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42.
14. Glehen O, Kwiatowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA et al: Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 22: 3284-92, 2004.
15. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M: Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Cancer* 106: 1144-53, 2006.
16. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al: 8-Year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(9): 2426-32, 2008.
17. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncol* 14(1): 128-33, 2006.
18. Armstrong D, Bundy B, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354; 1, 2006.
19. Ryu K S, Kim J H, et al: Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 94: 325-332, 2004.
20. Roviello F, Pinto E, et al: Safety and potential benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010.
21. AAVV: Special issue: dedicated to the 5th International Consensus Meeting on Peritoneal Surface Malignancies Treatment. *J Surg Oncol* 98(4): 215-305, 2008.

22. Dehal A, Smith JJ, Nash GM, et al: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review-past, present and future. *J Gastrointest Oncol* 7(1): 143-157, 2016.
23. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;3:44-50.
24. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
25. Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2186-94.
26. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
27. Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H, et al. Therapeutic outcomes of continuous hyperthermic peritoneal perfusion against advanced gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2006;53:473-8.
28. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110:275-84.
29. Wu X, Li Z, Li Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus simultaneous versus staged cytoreductive surgery for gastric cancer with occult peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2015;111:840-7.
30. Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. Polychemotherapy of ovarian cancer via combined intravenous and intraperitoneal routes. *Technic and preliminary results. J Gynecol Obstet. Biol Reprod* 1986; 15: 671-6.
31. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1994; 54:338-44.
32. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1950-5.
33. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7.
34. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56: 291-6.
35. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol.* 2000; 76: 157-62.
36. Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 72: 55-60.
37. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 34-43.
38. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD005340.
39. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2007; 109: 645-9.

HITHOC (CHEMIO-IPERTERMIA PLEURICA)

Cenni sulla metodica

Nessun trattamento standard per i pazienti con neoplasie pleuriche primitive o disseminazione pleurica di neoplasie toraciche ed extra-toraciche è stato ancora determinato. I risultati delle attuali metodiche sono scadenti e la prognosi resta severa, non superando l'anno la sopravvivenza mediana che oscilla tra 6 e 18 mesi. Unica eccezione sono i reimpianti pleurici di timoma, la cui prognosi è certamente meno severa ma che, tuttavia, richiedono spesso ripetuti interventi chirurgici di asportazione. Da questa breve sintesi si deduce come vi sia particolare attenzione nella comunità scientifica per la ricerca di nuovi trattamenti che, singolarmente o in associazione, possano migliorare prognosi e qualità di vita in questi pazienti.

Come per la HIPEC, anche la HITHOC (acronimo di HIpertermic THORacic Chemotherapy) è parte di un trattamento multimodale che comprende anche una chirurgia citoreduttiva e la chemioterapia sistemica.

Tecnicamente la perfusione pleurica chemio-ipertermica (HITHOC) (PPCI) consiste nel perfondere il cavo pleurico, dopo cito-riduzione chirurgica, con una soluzione salina contenente uno o più farmaci antitumorali, alla temperatura di circa 42,5 °C, per un periodo di circa 60 minuti.

Il razionale nella associazione dell'ipertermia alla chemioterapia loco-regionale sta nell'evidenza, derivata per lo più da studi in vitro, che alcuni chemioterapici agiscono sinergicamente all'ipertermia nell'azione citotossica tumorale.

La HITHOC viene praticata da oltre 15 anni in pochi centri specializzati di chirurgia toracica nazionali ed internazionali, con ottimi risultati in termini di fattibilità e tossicità, ed ormai più che promettenti in termini di efficacia. La procedura è a questo punto ben consolidata dal punto di vista tecnico e tecnologico, avvalendosi anche dello sviluppo di apparecchiature appositamente dedicate alle terapie oncologiche locoregionali. Le differenze principali tra i vari centri si riferiscono alla estensione della resezione chirurgica (pleurectomia parietale con o senza decorticazione polmonare, exeresi di pericardio e diaframma fino alla pleuro-pneumonectomia) ed al dosaggio dei chemioterapici utilizzati (solitamente Cisplatino eventualmente associato a Doxorubicina). Negli ultimi studi pubblicati sembra emergere l'indicazione ad una chirurgia più conservativa, proprio confidando nell'efficacia della successiva HITHOC.

Organi bersaglio

PLEURA

Patologia oncologica primitiva

Il trattamento è attualmente proposto come procedura terapeutica per neoplasie pleuriche primitive e secondarie:

- Mesotelioma Pleurico Maligno
- Re-impianti pleurici da Timoma

Potenzialmente, la HITHOC potrebbe essere proposta anche in casi selezionati di carcinosi pleurica, sia a scopo terapeutico, nell'ambito di un programma multimodale, sia a scopo palliativo.

Indicazioni specifiche per patologia

Per le patologie sopracitate:

- Mesotelioma pleurico maligno (MPM)
 - La HITHOC si colloca solitamente all'interno di un protocollo multimodale che prevede Chirurgia citoreduttiva (pleurectomia parziale o totale, decorticazione polmonare, eventuale ricostruzione di diaframma e pericardio) seguita da HITHOC e successiva chemioterapia sistemica;
 - Beneficiano di questo trattamento le istologie epiteliale e bifasico;
 - Vengono arruolati pazienti in stadio clinico di malattia I-III secondo la classificazione IMIG (International Mesothelioma Interest Group).
- Re-impianti pleurici da Timoma
 - Tutti i pazienti con re-impianti pleurici chirurgicamente resecabili;
 - Proponibile, in casi selezionati, anche nei pazienti con ulteriore recidiva.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Età compresa tra 18 e 75 anni;
 - Performance status < 3 (ECOG);
 - Attesa di vita superiore a 3 mesi;
 - Adeguata riserva midollare (GC > 4.000 u/L, PLT > 100.000 u/L, Hb > 10 mg/dl);
 - Non controindicazioni cliniche ad un trattamento chirurgico e chemioterapico.
- Principali controindicazioni:
 - Infezioni in atto;
 - Cardiopatia o neuropatia;
 - Inadeguata funzionalità epatica: bilirubina > 1.5 volte il limite superiore normale, ALT e AST > 3 volte il normale (> 5 volte in pazienti con metastasi epatiche);
 - Inadeguatezza funzionale renale (creatinina > 1.5 volte il limite superiore normale e clearance creatinina calcolata < 70 ml/min);
 - Gravidanza;
 - Malattie sistemiche gravi concomitanti.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Marcello Carlo Ambrogi
U.O.C. Chirurgia Toracica, stabilimento di Cisanello
T.: 050.995223 – 050.995228 @: marcello.ambrogi@unipi.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Luca Voltolini U.O.C. Chirurgia Toracica
T.: 055.7946919 – 055.7946807 @: luca.voltolini@unifi.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Piero Paladini U.O.C. Chirurgia Toracica
T.: 0577.585135 - 0577.586140 - 0577.586732 @: piero.paladini@unisi.it

Riferimenti bibliografici (HITHOC)

1. Van Ruth S, Baas P, Zoetmulder F. Surgical treatment of malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 2003 Feb;123:551-61.
2. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 112:272-5.
3. Kodama K, Doi O, Tatsuta M, Kuriyama K, Tateishi R. Development of postoperative intrathoracic chemo - thermo therapy for lung cancer with objective of improving local cure. *Cancer*. 1989 Oct 1;64(7):1422-8.
4. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer* 2001 Oct 15;92(8):2197-203.
5. Van Ruth S, van Tellingen O, Korse CM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cytoreductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. *Anticancer Drugs*. 2003; 14: 57-65
6. De Bree E, van Ruth S, Baas P, et al: Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121:480-7
7. Bruce W.S, Robinson B., Richard Lake R. *Advance in Malignant Mesothelioma*. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603.
8. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004;14:435-45.
9. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46.
10. Lucchi M., Chella A., Melfi F., Dini P., Ambrogi M., Fino L., Fontanini G., Mussi A. A phase II study of intrapleural immuno-chemiotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *European Journal Of Thoracic Surgery* 2007; 31:529-35.
11. Lucchi M., Ambrogi M.C., Duranti L., Basolo F., Fontanini G., Angeletti C.A., Mussi A. Advanced stage Thymomas and Thymic Carcinomas: Results of Multimodality Treatments. *Ann. Thorac. Surg Ann. Thorac. Surg*. 2005;79:1840-4.
12. Refaely Y, Simansky A., Paley M., Gottfried M., Yellin A. Resection and perfusion Thermochemotherapy: a new approach for the treatment of Thymic Malignancies with pleural spread. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 72:366-70.
13. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Torac. Cardiovas. Surg*. 1999;177: 759-65.
14. Granato F, Ambrosio MR, Spina D, Lazzi S, Rocca BJ, Voltolini L, Bongiolatti S, Luzzi L, Gotti G, Leoncini L, Tosi P. Patients with thymomas have an increased risk of developing additional malignancies: lack of immunological surveillance? *Histopathology*. 2012 Feb;60(3):437-42.
15. Yasunori Matsuzaki, Masaki Tomita, Tetsuya Shimizu, Masaki Hara, Takanori Ayabe. Induction of Apoptosis by Intrapleural Perfusion Hyperthermo-Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 161-65.
16. Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, Sperduti I, Detterbeck F, Weder W, Venuta F, Van Raemdonck D, Thomas P, Facciolo F; ESTS Thymic Working Group. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):47-57.
17. Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, Mussi A. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):321-6.
18. Bertoglio P., Ambrogi M., Chella A., Aprile V., Dini P., Korasidis S., Mussi A. Is less also better? A single-institution experience on treatment of early stage Malignant Pleural Mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jul 43(7): 1365-1371.
19. Ambrogi MC, Bertoglio P, Aprile V, Chella A, Korasidis S, Fontanini G, Fanucchi O, Lucchi M, Mussi A. Diaphragm and lung-preserving surgery with hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Apr;155(4):1857-1866.

20. Chiappetta M, Zanfrini E, Giraldi L, Mastromarino MG, Petracca-Ciavarella L, Nachira D, Congedo MT, Aprile V, Ambrogi MC, Lucchi M, Filosso PL, Ruffini E, Guerrera F, Mulè A, Ali G, Molinaro L, Lococo F, Meacci E, Margaritora S. Prognostic factors after treatment for iterative thymoma recurrences: A multicentric experience. *Lung Cancer*. 2019 Dec;138:27-34.
21. Luzzi L, Franchi F, Dapoto A, Ghisalberti M, Corzani R, Marrelli D, Marchetti L, Paladini P, Scolletta S. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy after extended pleurectomy and decortication for malignant pleura mesothelioma: an observational study on outcome and microcirculatory changes. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10(Suppl 2):S228-S236.
22. Bertoglio P, Aprile V, Ambrogi MC, Mussi A, Lucchi M. The role of intracavitary therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10(Suppl 2):S293-S297.
23. Aprile V, Bacchin D, Korasidis S, Nesti A, Marrama E, Ricciardi R, Petrini I, Ambrogi MC, Paladini P, Lucchi M. Surgical treatment of pleural recurrence of thymoma: is hyperthermic intrathoracic chemotherapy worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 May 1;30(5):765-772.

IPERTERMIA CAPACITIVA ESTERNA

Cenni sulla metodica

Si fa riferimento alla possibilità di far raggiungere al tumore temperature comprese tra i 39 e i 42,5 gradi centigradi, per cercare di renderlo maggiormente sensibile ai trattamenti standard.

L'obiettivo è quello di indurre il processo di apoptosi agendo sulle proteine della membrana cellulare, aumentandone anche la permeabilità agli antiblastici. Il calore oltre all'effetto locale, determina stimolazione dell'immunità cellulo-mediata a potenziale azione sistemica, e può favorire l'effetto "abscopal" quando associata alla radioterapia.

L'ipertermia capacitiva esterna è una metodica non invasiva che si propone di ottenere un innalzamento della temperatura, fino a 42-43°C, di determinati organi e tessuti (locoregionale), attraverso l'erogazione di radiazioni elettro-magnetiche non ionizzanti ad alta frequenza (13,56 MHz) ed alta potenza (0-600 Watt), mediante applicazione di elettrodi posti esternamente al corpo del paziente e paralleli tra loro (capacitiva).

Questa tecnica (elettro-ipertermia modulata), differisce da quelle più "tradizionali" di ipertermia poiché riscalda selettivamente la matrice extracellulare e la membrana dei tessuti neoplastici.

Organi bersaglio

La presente metodica è applicata a macroregioni corporee:

CRANIO

TORACE

ADDOME SUPERIORE e/o INFERIORE

ARTI

Patologia oncologica primitiva

- Carcinoma della cervice uterina;
- Carcinosi peritoneale;
- Astrocitoma anaplastico (WHO grade III) e glioblastoma multiforme (WHO grade IV);
- Metastasi epatiche;
- Neoplasie del pancreas;
- Altro (NSCLC, mesotelioma, neoplasie delle vie biliari, carcinoma ovarico, HCC, tumori dei tessuti molli).

Caratteristiche del quadro metastatico per organo

Per le patologie sopracitate:

- Carcinoma della cervice uterina
 - Malattia localmente avanzata in combinazione a CT-RT;
 - Malattia recidiva in combinazione a CT;
- Carcinosi peritoneale;
- Astrocitoma anaplastico (WHO grade III) e glioblastoma multiforme (WHO grade IV);
- Metastasi epatiche
 - Dati principali in metastasi epatiche da tumore del colon-retto in combinazione a CT;

- Neoplasie del pancreas
 - Malattia avanzata (stadio III-IV) in combinazione a CT;
- Altro (NSCLC, mesotelioma, neoplasie delle vie biliari, carcinoma ovarico, HCC, tumori dei tessuti molli)
 - In casi selezionati di pazienti affetti da malattia avanzata in combinazione a CT o RT.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Diagnosi accertata di malattia oncologica in base a criteri anatomo-patologici o radiologici (questi ultimi in caso di HCC);
 - Performance status secondo ECOG ≤ 2 ;
- Principali controindicazioni:
 - Presenza di comorbidità croniche o acute (polmonari, cardiache, renali, cerebrali) e condizioni cliniche complessive che rendano il paziente non idoneo a ricevere il trattamento;
 - Presenza di infezioni localizzate o sistemiche;
 - Gravidanza e allattamento;

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585/657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Patrizia Dentico
S.O.C. Oncologia Medica – Ospedale San Giuseppe (Empoli)
T.: 0571.705681
@: patrizia.dentico@uslcentro.toscana.it

Riferimenti bibliografici (*Ipertermia capacitiva esterna*)

1. Dewhirst MW et al. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. *International Journal of Hyperthermia*. (2005) 21:779–790.
2. Lee Sun_Young et al. Oncological Hyperthermia: the correct dosing in clinical application. *International Journal of Oncology*. (2019) 54:627-643.
3. Datta NR et al. Local Hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for future. *Cancer Treat Rev* 42:742-53, 2015.
4. Dewhirst MW et al. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *Int J Hyperth*. (2009) 19:267–94.
5. Szasz AM et al. Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist. *Frontiers in Oncology* (2019) 9: 1-9.
6. Szasz M et al. Electro-hyperthermia: a new paradigm in Cancer Therapy. *Dtsch Zeitschrift fur Onkol*. (2001) 33: 91-9.
7. Papp E et al. Energy absorption by the membrane rafts in the modulated electro-hyperthermia (mETH). *Open J Biophys* (2017) 7-216-229.
8. Andocs G et al. Oncothermia treatment of cancer: from the laboratory to clinic. *Electromagn Biol Med* (2009) 28:148-65.
9. Minnaar CA et al. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: early results from a phase III randomised controlled trial. *PLoS ONE*. (2019) 14:e0217894.
10. Pang CLK et al. Local modulated electro-hyperthermia in combination with traditional Chinese medicine vs. intraperitoneal chemoinfusion for the treatment of peritoneal carcinomatosis with malignant ascites: A phase II randomized trial. *Molecular and Clinical Oncology*. (2017) 6: 723-732.
11. Fiorentini G et al. Modulated electrohyperthermia in integrative cancer treatment for elapsed malignant glioblastoma and astrocytoma: retrospective multicenter controlled study. *Integr Cancer Ther*. (2018) 1–11.
12. Lee SY et al. The effect of modulated electro- hyperthermia on temperature and blood flow in human cervical carcinoma. *Int J Hyperth*. (2018) 34:953–60.
13. Hager ED et al. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug;19(4C):3403-8
14. Doo Yun Lee et al. Oncothermia with Chemotherapy in the Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Conference Papers in Medicine*. Vol. 2013, Article ID 910363, 7 pages
15. Fiorentini G et al. Modulated electro-hyperthermia as palliative treatment for pancreatic cancer: a retrospective observational study on 106 patients. *Integr Cancer Ther* (2019) 18: 1-8
16. Fiorentini GM et al. Modulated electro-hyperthermia (mEHT) protocols as complementary treatment. *Oncothermia Journal*. (2019) 25:85-115.
17. Fiorentini GM et al. A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019. *Integrative Cancer Therapies* (2019) 19:1-13.

PIPAC (PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY)

Cenni sulla metodica

La PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) è una nuova metodica di somministrazione locale di chemioterapico per via laparoscopica per le carcinosi peritoneali primitive o secondarie. La procedura consiste nell'induzione dello pneumoperitoneo a 12 mmHg mediante posizionamento di un trocar da 10 mm, e di un trocar da 5 mm in addome. Viene quindi drenato e quantificato eventuale versamento ascitico e calcolato il PCI.

Viene quindi somministrato il farmaco attraverso un iniettore e un nebulizzatore a 37°C per 30 minuti mantenendo la pressione endoperitoneale a 12 mmHg. Alla fine della procedura il gas viene evacuato attraverso il sistema per l'evacuazione dei gas anestetici. Il trattamento viene ripetuto per tre volte ogni 6 settimane.

Il vantaggio è la somministrazione diretta del chemioterapico sulle localizzazioni peritoneali di malattia che sarebbero difficilmente raggiungibili dalla somministrazione sistemica. L'utilizzo dell'aerosol e della pressione intraddominale indotta dallo pneumoperitoneo permetterebbe una migliore diffusione e una maggiore penetrazione del farmaco all'interno delle cellule tumorali. Inoltre, a differenza della HIPEC, viene utilizzata una concentrazione di farmaco più bassa limitando in questo modo anche gli effetti collaterali sistemici.

Organi bersaglio PERITONEO

Patologia oncologica primitiva

Carcinosi peritoneali primitive o secondarie non candidabili ad altri tipi di trattamento. In particolare, per quanto riguarda le carcinosi secondarie, viene utilizzata in pazienti con carcinosi da carcinoma ovarico recidivo e resistenti alla terapia con platino, da carcinoma del colon-retto, da carcinoma gastrico, pancreatico. In alcuni lavori è stata associata anche alla chemioterapia sistemica al fine di intensificarne gli effetti.

Indicazioni specifiche per patologia

I lavori pubblicati ad oggi su questa metodica si riferiscono a serie di casi con numerosità limitata, retrospettivi e mancano ancora studi randomizzati. Sono attualmente in corso trial clinici prospettici sulla PIPAC che potranno definire meglio le indicazioni di questa metodica.

Al momento il trattamento è da riservarsi a pazienti altamente selezionati, che abbiano fallito trattamenti standard per la patologia avanzata.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Performance status secondo ECOG 0-2;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi (potenziali eccezioni per i trattamenti a scopo sintomatico/palliativi);

- Principali controindicazioni:
 - Da valutare nel singolo paziente in base all'estensione locale ed extra-regionale di malattia;
 - Controindicazioni all'intervento chirurgico e/o all'anestesia generale.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Piero Vincenzo Lippolis
S.O.D. Chirurgia Generale e Peritoneale, stabilimento di Cisanello
T.: 050.995429 – 050.997411
F.: 050.997412
@: dipchirgen@ao-pisa.toscana.it, p.lippolis@ao-pisa.toscana.it;
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Franco Roviello
U.O.C. Chirurgia Generale e Oncologica
T.: 0577.585157
@: franco.roviello@unisi.it
 - Prof. Daniele Marrelli
U.O.C. Chirurgia Generale e Oncologica
T.: 0577.233181
@: daniele.marrelli@unisi.it

Riferimenti bibliografici (PIPAC)

1. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3504–11.
2. Solass W, Herbette A, Schwarz T, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc* 2012;26(3): 847–52.
3. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26(7):1849–55.
4. Solass W, Kerb R, Murdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(2):553–9.
5. H. Jung do, S. Y. Son, A. M. Oo et al., “Feasibility of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in a porcine model,” *Surgical Endoscopy*, vol. 30, no. 10, pp. 4258–4264, 2016
6. B. Tempfer, G. Winnekendonk, W. Solass et al., “Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: a phase2 study,” *Gynecologic Oncology*, vol. 137, no. 2, pp. 223–228, 2015.
7. G. Nadiradze, U. Giger-Pabst, J. Zieren, D. Strumberg, W. Solass, and M. A. Reymond, Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 20, no. 2, pp. 367–373, 2015.
8. C. Demtroder, W. Solass, J. Zieren, D. Strumberg, U. Giger-Pabst, and M. A. Reymond, Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis,” *Colorectal Disease*, vol. 18, no. 4, pp. 364–371, 2015:17–19
9. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. “Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer”. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):243-257. doi: 10.1007/s00404-018-4784-7. Epub 2018 Jun 4.
10. Graversen M, Dettelsen S, Bjerregaard JK, Pfeiffer P, Mortensen MB 17. “Peritoneal metastasis from pancreatic cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)”. *Clin Exp Metastasis*. 2017 Jun;34(5):309-314. doi: 10.1007/s10585-017-9849-7. Epub 2017 May
11. Horvath P, Beckert S, Struller F, Königsrainer A, Reymond MA. “Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastases of pancreas and biliary tract cancer”. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Oct;35(7):635-640. doi: 10.1007/s10585-018-9925-7. Epub 2018 Jul 30.
12. Falkenstein TA, Götze TO, Ouaiissi M, Tempfer CB, Giger-Pabst U, Demtröder C. “First Clinical Data of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as Salvage Therapy for Peritoneal Metastatic Biliary Tract Cancer”. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):373-378.
13. Pabst U1, Solass W, Buerkle B3, Reymond MA, Tempfer CB. “Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient”. *Anticancer Res*. 2015 Apr;35(4):2309-14.
14. Demtröder C, Solass, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. “Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis”. *Colorectal Dis*. 2016 Apr;18(4):364-71. doi: 10.1111/codi.13130.
15. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. “Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis2. *J Gastrointest Surg*. 2016 Feb;20(2):367-73. doi: 10.1007/s11605-015-2995-9. Epub 2015 Oct 28.
16. Tempfer CB, Rezniczek GA, Ende P, Solass W, Reymond MA. 2Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study”. *Anticancer Res*. 2015 Dec;35(12):6723-9.
17. Solass W, Sempoux C, Dettelsen S, Carr NJ et al (2016) “Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the peritoneal regression grading score (PRGS)”. *Pleura Peritoneum* 1:99–108

RADIOEMBOLIZZAZIONE

Cenni sulla metodica

La radioembolizzazione epatica (RE) è una radioterapia intra-arteriosa localizzata ad alta dose che consente di trattare lesioni neoplastiche epatiche, primitive o secondarie. Essa consiste nella somministrazione di micro-particelle radioattive per via intra-arteriosa a livello delle arterie epatiche afferenti alle lesioni. Tali particelle hanno un diametro di circa 30-60 micron e possono essere caricate con Itrio-90 o, di più recente introduzione, con Olmio-166, entrambi isotopi radioattivi in grado di emettere radiazioni beta ad alta energia.

Organi bersaglio

FEGATO

Patologia oncologica primitiva

- Epatocarcinoma (HCC)
- Colangiocarcinoma intraepatico
- Metastasi epatiche da tumore solido con nota radiosensibilità

Caratteristiche del quadro metastatico per organo

Per le patologie sopracitate:

- Epatocarcinoma (HCC)
 - in stadio avanzato, in pazienti con trombosi portale neoplastica subsegmentale / segmentale / lobare;
 - in stadio intermedio, con estensione di malattia tale da non consentire un trattamento di chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) selettivo ed efficace (es.: malattia multifocale estesa);
 - in stadio intermedio, in pazienti refrattari a TACE;
 - in stadio intermedio di malattia in pazienti candidati a downstaging pre-trapianto;
 - in stadio precoce, in presenza di controindicazioni a trattamenti curativi quali trapianto, resezione o ablazione.
- Colangiocarcinoma intraepatico
 - Sebbene non esistano ad oggi studi prospettici randomizzati in grado di definire il ruolo della RE in questi pazienti, numerosi studi hanno dimostrato che la RE è un trattamento sicuro ed efficace in pazienti con colangiocarcinoma intraepatico non resecabile, sia in prima linea di trattamento, in particolare se combinato alla terapia sistemica, sia in presenza di stabilità o progressione di malattia dopo terapia sistemica di prima linea.
- Metastasi epatiche da tumore solido con nota radiosensibilità
 - L'elevata tollerabilità e sicurezza della RE, la rende una metodica di trattamento interessante in pazienti con metastasi epatiche radiosensibili. I dati di letteratura, per quanto limitati, mostrano profili di sicurezza ed efficacia favorevoli in:
 - metastasi da adenocarcinoma colon-rettale, chemio-resistenti dopo la seconda o terza linea di chemioterapia o in pazienti intolleranti o controindicati alla chemioterapia sistemica;
 - metastasi da tumore neuroendocrino, refrattario alla terapia sistemica;

- metastasi da carcinoma mammario, in pazienti chemio resistenti;
- alcune esperienze preliminari mostrano inoltre dati interessanti su altri tipi di lesioni metastatiche, quali carcinoma uroteliale, melanoma e tumore midollare della tiroide.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Diagnosi accertata di malattia primitiva o secondaria epatica in base a criteri anatomico-patologici o radiologici (questi ultimi in caso di HCC);
 - Massa neoplastica $\leq 50\%$ della massa epatica;
 - Classe di Child-Pugh A- B7;
 - Performance status secondo ECOG 0-1;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi;
 - Devono essere soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio:
 - Creatinina ≤ 1.50 mg/dL
 - Bilirubina ≤ 2 mg/dL
 - Albumina > 3 g/dL
 - AST/ALT $< 5 \times$ U/LN
 - GB $\geq 1.5 \times 10^9$ /L
 - PLT $\geq 30 \times 10^9$ /L
 - PT $\geq 50\%$

Principali controindicazioni:

- Tumore epatico equivoco, non misurabile o non valutabile;
- Ascite non controllata, varici F3;
- Controindicazioni all'arteriografia;
- Presenza di anomalie nell'anatomia arteriosa epatica emodinamicamente rilevanti, tali da non permettere una corretta e sicura somministrazione delle microparticelle;
- Percentuale di "shunt epato-polmonare" che genera una dose ai polmoni maggiore a 30 Gy;
- Presenza di comorbidità croniche o acute (polmonari, cardiache, renali, cerebrali) e condizioni cliniche complessive che rendano il paziente non idoneo a ricevere il trattamento;
- Presenza di infezioni localizzate o sistemiche;
- Gravidanza e allattamento;
- Nota o sospetta ipersensibilità al farmaco od alla classe farmacologica utilizzate nella procedura.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
 - Dr. Giuseppe Boni
U.O.C. Medicina Nucleare, Stabilimento Santa Chiara
T.: 050.993395 @: g.boni@ao-pisa.toscana.it

Riferimenti bibliografici (Radioembolizzazione)

1. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1624-1636.
2. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1913-1921. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0892.
3. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2019 Dec;71(6):1164-1174. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.006
4. Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology.* 2018 Oct;68(4):1429-1440. doi: 10.1002/hep.29691.
5. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol.* 2018 Apr;68(4):724-732. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.026.
6. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497-507.e2
7. Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, et al. Safety and Efficacy of Transarterial Radioembolisation in Patients with Intermediate or Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Refractory to Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Dec;40(12):1882-1890. doi: 10.1007/s00270-017-1739-5.
8. Edeline J, Touchefeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Oct 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.
9. White J, Carolan-Rees G, Dale M, et al. Yttrium-90 Transarterial Radioembolization for Chemotherapy-Refractory Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Prospective, Observational Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2019 Aug;30(8):1185-1192. doi: 10.1016/j.jvir.2019.03.018.
10. Wang DS, Louie JD, Sze DY. Evidence-Based Integration of Yttrium-90 Radioembolization in the Contemporary Management of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019 Jun;22(2):74-80. doi: 10.1053/j.tvir.2019.02.007.
11. Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, et al. Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42(3):413-425. doi: 10.1007/s00270-018-2148-0.
12. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167
13. Aarts BM, Klompenhouwer EG, Dresen RC, et al. Sequential intra-arterial infusion of 90Y-resin microspheres and mitomycin C in chemo refractory liver metastatic breast cancer patients: a single centre pilot study. *Radiol Oncol.* 2020 Jan 21. pii: /j/raon.ahead-of-print/raon-2020-0002/raon-2020-0002.xml. doi: 10.2478/raon-2020-0002. [Epub ahead of print]
14. Padia SA. Y90 Clinical Data Update: Cholangiocarcinoma, Neuroendocrine Tumor, Melanoma, and Breast Cancer Metastatic Disease. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019 Jun;22(2):81-86.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA

Cenni sulla metodica

La radioterapia stereotassica (SRT) si caratterizza per la somministrazione di alte dosi, superiori a 5 Gy per frazione, in un numero limitato di frazioni, in genere fino a 5, e per la ripida caduta di dose intorno al target, con conseguente massimo risparmio dei tessuti sani circostanti, a rischio di tossicità. Tale tecnica radioterapica trova indicazione in diverse situazioni cliniche per il trattamento sia di tumori primitivi (tumore polmonare early stage non operabile, tumori primitivi epatici e pancreatici in stadio localmente avanzato non resecabili, meningiomi e neurinomi intracranici) che secondari. Una delle indicazioni della radioterapia stereotassica è il trattamento della malattia oligometastatica, una condizione clinica intermedia tra l'assenza di metastasi, con la sola presenza della neoplasia primitiva estesa a livello locale o loco-regionale, e la presenza di una malattia plurimetastatica. Nella malattia oligometastatica, caratterizzata dalla presenza di un massimo cinque lesioni, il trattamento ablativo locale si è dimostrato fattibile, associato a minima incidenza di tossicità e potenzialmente capace di migliorare la sopravvivenza a lungo termine, senza impattare negativamente sulla qualità di vita riportata dai pazienti. Questo risultato è reso possibile anche grazie all'integrazione con i più moderni trattamenti sistemici, quali le terapie target e l'immunoterapia.

Organi bersaglio

ENCEFALO

POLMONE

FEGATO

SCHELETRO

LINFONODI

SURRENE

Patologia oncologica primitiva

- Metastasi da tumore solido

Caratteristiche del quadro metastatico per organo

Per le localizzazioni di malattia sopracitate:

- ENCEFALO
 - La SRT in dose singola è la scelta terapeutica in pazienti con buon performance status, con ≤ 4 lesioni cerebrali, con un diametro ≤ 30 mm e lontane da aree critiche. Per lesioni di diametro maggiore di 30 mm o localizzate in aree eloquenti o in prossimità di organi critici, solitamente, viene utilizzata la SRT frazionata (erogata in 2-5 frazioni) con lo scopo di somministrare una dose efficace, riducendo l'incidenza della tossicità tardiva radio-indotta. La riduzione del rischio di tossicità tardiva insieme all'impiego, da parte della maggior parte dei Centri, di sistemi frame-less, IGRT-based, consente ora di impiegare la SRT frazionata per lesioni superiori a 40 mm e/ o localizzate in sedi critiche.
- POLMONE
 - La radioterapia ablativa è, come la chirurgia, una terapia "metastasis directed" che può avere un intento curativo in casi selezionati di pazienti

oligometastatici con secondarismi polmonari. La corretta selezione dei pazienti sembra consentire al trattamento SRT non soltanto un aumento del controllo loco-regionale, ma anche incidere sui tassi di sopravvivenza globale.

- Al presente i criteri di selezione dei pazienti metastatici che ancora possano beneficiare di trattamenti SRT sono essenzialmente clinici e comprendono l'intervallo libero da malattia superiore ai 12 mesi, le dimensioni e il numero di lesioni metastatiche (inferiore a 3-5), il controllo del tumore primario e la sua istologia favorevole, il performance status, nonché le alte dosi radianti erogabili ($BED_{10} > 100\text{Gy}$).

- FEGATO

- L'introduzione della SRT ha permesso di ridurre la dose somministrata al tessuto epatico sano, evitando l'insorgenza di RILD (radiation induced liver disease), e di mantenere a livelli di tolleranza le dosi che raggiungono la parete gastrica, il duodeno ed il rene di destra. I risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare che una terapia locale ablativa delle oligometastasi può prolungare la sopravvivenza, specialmente quando associata all'impiego di terapie sistemiche a cui principalmente sarebbe destinato il controllo delle micro- metastasi.
- Le esperienze pubblicate in letteratura evidenziano come la ulteriore progressione metastatica sia correlata al numero di lesioni presenti al momento del trattamento (pazienti con un numero di metastasi pari o inferiore a tre hanno un rischio più basso di successiva diffusione metastatica), alle dimensioni delle lesioni (che debbono essere inferiori a 5-6 cm di diametro massimo), al tipo di tumore primitivo, al grading istologico, all'impiego di trattamenti sistemici durante o dopo la SRT.

- SCHELETRO

- Le metastasi ossee possono essere causa di gravi effetti debilitanti (dolore ed eventi scheletrici).
- Il significato del trattamento può assumere una connotazione 1) sintomatico-palliativa, o, come per le altre sedi 2) controllo di malattia in condizione di oligometastasi.
- Molti studi riportano una buona tolleranza a trattamenti in seduta unica, con un buon tasso di controllo locale a un anno. Oltre alla dose erogata anche l'istologia del tumore primitivo può influenzare il tasso di controllo locale delle lesioni trattate.

- LINFONODI

- La letteratura relativa al trattamento con SRT delle sedi linfonodali in pazienti oligometastatici ad oggi non fornisce dati dirimenti sulle indicazioni e gli obiettivi clinici. I dati disponibili spesso sono centro dipendenti e poco riproducibili. Altrettanto poco definiti e tuttora oggetto di discussione sono i volumi di trattamento, la migliore metodica per la loro identificazione e il pattern di recidiva (alcuni autori riportano un'incidenza di ricadute a livello della stessa catena linfonodale o in quelle prossime per alcuni pazienti e ricadute su linfonodi di altri distretti per altri pazienti).

- La maggior parte della letteratura descrive esperienze sul trattamento linfonodale a livello addomino-pelvico per metastasi da carcinoma prostatico o da carcinoma uterino e a livello mediastinico per metastasi di neoplasie prevalentemente polmonari. Pochissime le esperienze di SRT su linfonodi cervicali, perlopiù ritrattamenti dopo pregressa radioterapia per tumori del distretto testa-collo.
 - Nel trattamento SRT delle metastasi linfonodali, frazionamento e dosi da erogare possono variare in relazione al distretto anatomico e di conseguenza degli organi a rischio adiacenti.
- **SURRENE**
 - In letteratura sono riportati varie dosi e frazionamenti. La SRT in singola seduta viene impiegata raramente, più di frequente vengono impiegati trattamenti in 3 o 5 sedute.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di elegibilità del paziente:
 - Performance status secondo ECOG 0-1;
 - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi (potenziali eccezioni per i trattamenti a scopo sintomatico/palliativi);
- Principali controindicazioni:
 - Da valutare nel singolo paziente in base all'estensione locale ed extra-regionale di malattia.

Altro

Per una completa dissertazione sull'argomento si consiglia di consultare il documento unico di raccomandazione del Gruppo interregionale Tosco-Umbro dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) - La radioterapia stereotassica nel trattamento della malattia oligo-metastatica.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Fabiola Pairar
U.O.C. Radioterapia, Stabilimento Santa Chiara
T.: 050.993456
F.: 050.992960
@: dayhospitalrt@gmail.com
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Angiolo Tagliagambe
U.O.C. Radioterapia delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585.655017 @: tagliagambea@gmail.com
 - Dr.ssa Luciana Lastrucci
U.O.C. Radioterapia Oncologica ospedale Civile (Livorno)
T.: 0586.223225 – 0586.223354 @: radioterapia.oncologica@usl6.toscana.it

- Dr. Marcello Mignogna
S.C. Radioterapia Oncologica ospedale San Luca (Lucca)
T.: 0583.449113 @: marcello.mignogna@uslnordovest.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Pierluigi Bonomo
U.O. Radioterapia Oncologica AOUC (Firenze)
T.: 0557947848 - 0557947849 @: bonomop@aou-careggi.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Silvia Scoccianti
U.O.C. Radioterapia Oncologica ospedale Santa Maria Annunziata (Bagno a Ripoli, Firenze)
T.: 055.6936736 @: radioterapia.sma@uslcentro.toscana.it
 - Dr.ssa Luna Cernusco
U.O. Radioterapia Oncologica ospedale Santo Stefano (Prato)
T.: 0574.4891330 @: luna.cernusco@uslcentro.toscana.it
 - Prof. Franco Casamassima
U.O. Radioterapia istituto Ecomedica (Empoli) – struttura privata accreditata ed in convenzione con SSN per i residenti nella ASL di riferimento
T.: 0571.992833 @: franco.casamassima@ecomedica.it
 - Dr. Roberto Santini
U.O. Radioterapia Oncologica ospedale San Jacopo (Pistoia)
T.: 0573.351813 @: roberto.santini@uslcentro.toscana.it
- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Prof. Giuseppe Minniti
U.O.C. Radioterapia AOUS Policlinico Santa Maria alle Scotte (Siena)
T.: 0577585410 @: segr.radioterapia@ao-siena.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA SUDEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Simona Borghesi
U.O.S. Trattamenti di precisione e alta tecnologia in Radioterapia
PO Valdarno - Montevarchi
T.: 055.9106970 @: simona.borghesi@uslsudest.toscana.it
 - Dr. Pier Luigi Losardo - Dr. Pietro Giovanni Gennari
U.O.C. Radioterapia Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 055.254086
@: pierluigi.losardo@uslsudest.toscana.it
@: pietrogiovanni.gennari@uslsudest.toscana.it
 - Dr.ssa Francesca Rossi
U.O.C. Radioterapia Oncologica ospedale della Misericordia (Gros-seto)
T.: 0564.485836 @: francesca5.rossi@uslsudest.toscana.it

Riferimenti bibliografici (*Radioterapia stereotassica*)

1. Dilling TJ, Hoffe SE. Stereotactic body radiation therapy: transcending the conventional to improve outcomes. *Cancer Control* 2008;15:104-111
 2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8-10
 3. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:378-382
 4. Sutera P, Clump DA, Kalash R, et al. Initial results of a multicenter phase 2 trial of stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103:116-122
4. Documento unico di raccomandazione del Gruppo interregionale Tosco-Umbro dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) - La radioterapia stereotassica nel trattamento della malattia oligo-metastatica.

TERMOABLAZIONE PERCUTANEA

Cenni sulla metodica

Il termine “termoablazione” comprende tutte le terapie mediche che prevedono la distruzione di una massa neoplastica (o di altri tessuti patologici) mediante la somministrazione o la sottrazione locale di energia termica (cioè aumentando o abbassando opportunamente la temperatura dei tessuti oggetto di trattamento), solitamente per mezzo di applicatori sottili inseriti per via percutanea direttamente all'interno dell'organo-bersaglio.

Tecnologie termoablative:

- termoablazione a radiofrequenza;
- termoablazione a microonde;
- crioablazione (v. capitolo della crioablazione).

La prima tra le metodiche di termoablazione ad essere stata studiata ed introdotta nella pratica clinica è la termoablazione a radiofrequenze. Il suo meccanismo si basa su una corrente elettrica alternata applicata al tessuto-bersaglio attraverso un ago-elettrodo; la corrente elettrica fa rapidamente oscillare gli ioni tissutali, creando così riscaldamento per frizione nelle zone attorno alla punta esposta dell'ago-elettrodo; è necessario applicare degli elettrodi dispersivi sulla superficie cutanea del paziente a chiusura del circuito elettrico formato dal generatore di correnti a radiofrequenze, dall'ago-elettrodo e dal paziente stesso. La termoablazione a radiofrequenza presenta alcune limitazioni che non le consentono di essere applicata in modo efficace in tutti i tumori. In particolare, esistono tessuti a elevata impedenza elettrica in cui la corrente si propaga con molta difficoltà, come il polmone o l'osso o tessuti calcifici e/o poco idratati. La termoablazione a microonde consente di superare alcune delle principali limitazioni delle radiofrequenze. Precisamente, il campo elettromagnetico a microonde fa oscillare i dipoli elettrici molecolari (e, particolarmente, delle molecole d'acqua presenti nei tessuti biologici), producendo in conseguenza un riscaldamento per attrito, ma senza circolazione di correnti elettriche (da cui il nome di riscaldamento “dielettrico”). Diversamente dalle radiofrequenze, dunque, le microonde consentono un efficace trattamento termoablativo anche di tessuti biologici a bassa conducibilità elettrica, come ad esempio l'osso, il polmone o tessuti poco idratati. Inoltre, i fenomeni di carbonizzazione che si verificano a temperature superiori a 100°C non costituiscono per le microonde un limite insuperabile, come invece per le radiofrequenze. Grazie alle più alte temperature raggiungibili rispetto alle radiofrequenze, le microonde consentono di ottenere ablazioni di dimensioni maggiori, in un tempo più breve e con maggiore capacità di contrasto ai fenomeni di dispersione di calore da parte dei vasi sanguigni.

Organi bersaglio

FEGATO

RENE

SURRENE

POLMONE

TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

LINFONODI

APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

Patologia oncologica

- Tumori primitivi maligni degli organi bersaglio;
- Tumori primitivi benigni degli organi bersaglio, sintomatici o in accrescimento (noduli iperplastici della tiroide, adenoma tossico della tiroide, osteoma osteoide e ostoblastoma, adenomi surrenalici secernenti);
- Tumori secondari degli organi bersaglio.

Indicazioni specifiche

Per le patologie sopracitate, l'ablazione può essere indicata a scopo:

- **Curativo**, per lesioni primitive e secondarie escluse da intervento chirurgico
 - Lesioni di dimensioni < 3 cm;
 - Lesioni raggiungibili per via percutanea in modo da poter essere ablate completamente con ottenimento –ove la sede e l'organo di appartenenza lo consentano - di un adeguato margine di ablazione (0,5 -1 cm).
- **Palliativo**, a scopo di riduzione di debulking in caso di lesioni maligne o benigne determinanti
 - Sindromi dolorose (ad esempio, osteoma osteoide o lesioni ossee maligne);
 - Altra sintomatologia, ad esempio per lesioni ormono-secernenti o espansive occupanti spazio.

Caratteristiche cliniche dei pazienti candidati a trattamento

- Principali criteri di eleggibilità del paziente:
 - Pazienti adulti (≥ 18 anni);
 - Performance status secondo ECOG 0-2.
- Principali controindicazioni:
 - Coagulopatia non correggibile;
 - Lesioni in sedi ad alto rischio di complicazioni da coinvolgimento di strutture extra-target o da insembramento.

Sedi di disponibilità della metodica in Regione e medici referenti

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA
Medici referenti e contatti:
 - Prof.ssa Laura Crocetti – Dr.ssa Irene Bargellini
U.O.C. Radiologia Interventistica, Stabilimento Cisanello
T.:050.996961
@: laura.crocetti@med.unipi.it @: irene.bargellini@ao-pisa.toscana.it
- AZIENDA USL TOSCANA NORDOVEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Andrea Mambrini – Dr. Alessio Auci
U.O.C. Oncologia Medica delle Apuane (Massa Carrara)
U.O. Radiologia Interventistica delle Apuane (Massa Carrara)
T.: 0585.657220
@: andrea.mambrini@uslnordovest.toscana.it
@: alessio.auci@uslnordovest.toscana.it
 - Dr. Giancarlo Basili
U.O.C. Chirurgia Generale – Ospedale Lotti (Pontedera)
T.: 335.5276254 @: giancarlo.basili@uslnordovest.toscana.it

- Dr. Roberto Arpesani
U.O.C. Radiologia e Radiologia Interventistica – Ospedale Civile (Livorno)
T.: 0586.223279 @: roberto.arpesani@uslnordovest.toscana.it

- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Francesco Mondaini
U.O. Radiologia Vascolare e Interventistica
T.: 055.7946846 @: mondainif@aou-careggi.toscana.it

- AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Claudio Raspanti
U.O. Radiologia Interventistica
T.: 055.6932587 @: claudio.raspanti@uslcentro.toscana.it

- AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
Medici referenti e contatti:
 - Dr.ssa Laura Caneloro
U.O.S.A. Radiologia Interventistica
T.: 0577.585704 @: laura.caneloro@ao-siena.toscana.it

- AZIENDA USL TOSCANA SUDEST
Medici referenti e contatti:
 - Dr. Edoardo Laiolo
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale Misericordia (Grosseto)
T.: 0564.485473 @: edoardo.laiolo@uslsudest.toscana.it

 - Dr. Pasquale Petruzzi
U.O. Radiologia Interventistica – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575.255082 @: pasquale.petruzzi@uslsudest.toscana.it

 - Dr. Marco Rossi
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale San Donato (Arezzo)
T.: 0575/254518 @: marco.rossi@uslsudest.toscana.it

Riferimenti bibliografici (Termoablazione percutanea)

1. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(11):1691-705.
2. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemelewick TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344–62.
3. Crocetti L, de Baére T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 Jul;43(7):951-962.
4. Iezzi R, Cioni R, Basile D, Tosoratti N, Posa A, Busso M, et al. Standardizing percutaneous Microwave Ablation in the treatment of Lung Tumors: a prospective multicenter trial (MALT study). *Eur Radiol*. 2020 Sep 30. doi: 10.1007/s00330-020-07299-2. Online ahead of print.
5. Filippiadis DK, Tselikas L, Bazzocchi A, Efthymiou E, Kelekis A, Yevich S. Percutaneous Management of Cancer Pain. *Curr Oncol Rep*. 2020 Apr 16;22(5):43.
6. Bailey CW, Sydnor MK Jr. Current State of Tumor Ablation Therapies. *Dig Dis Sci*. 2019 Apr;64(4):951-958.
7. Krokidis ME, Kitrou P, Spiliopoulos S, Karnabatidis D, Katsanos K. Image-guided minimally invasive treatment for small renal cell carcinoma. *Insights Imaging*. 2018 Jun;9(3):385-390.
8. Mainini AP, Monaco C, Pescatori LC, De Angelis C, Sardanelli F, Sconfienza LM, Mauri G. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. *J Ultrasound*. 2016 Oct 21;20(1):11-22.
9. Kenny LM, Orsi F, Adam A. Interventional radiology in breast cancer. *Breast*. 2017 Oct;35:98-103.
10. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo*. 2018 Sep;190(9):836-846.
11. Garnon J, Koch G, Caudrelier J, Tsoumakidou G, Cazzato RL, Gangi A. Expanding the borders: Image-guided procedures for the treatment of musculoskeletal tumors. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Sep;98(9):635-644.
12. Petre EN, Sofocleous C. Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease. *Visc Med*. 2017 Mar;33(1):62-68. doi: 10.1159/000454697.
13. D'Onofrio M, Beleù A, De Robertis R. Ultrasound-guided percutaneous procedures in pancreatic diseases: new techniques and applications. *Eur Radiol Exp*. 2019 Jan 22;3(1):2.