

Linee guida per il miglioramento della qualità nell'Ablazione a Radiofrequenza dei tumori del fegato.

Da: Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. Crocetti L., de Baere T., Lencioni R.. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2010) 33:11–17.

Traduzione italiana a cura del Dott. Mario D'amico; revisione italiana a cura della Dott.ssa Rita Golfieri

Abstract. Lo sviluppo delle tecniche di ablazione percutanea dei tumori guidata dall'imaging è stato uno dei maggiori progressi nel trattamento delle neoplasie del fegato.

Tra questi metodi, l'ablazione con radiofrequenza (RFA) è attualmente considerata come la modalità ablativa primaria nella maggior parte delle istituzioni. La RFA è accettata come la migliore scelta terapeutica per i pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) in stadio precoce, quando il trapianto di fegato o la resezione chirurgica non sono opzioni percorribili [1, 2]. Inoltre, la RFA è considerata una alternativa valida alla chirurgia 1) per pazienti inoperabili con malattia metastatica epatica limitata, in particolare da cancro del colon-retto, e 2) per i pazienti non candidati alla resezione chirurgica a causa della estensione e localizzazione della malattia o per condizioni mediche concomitanti [3].

Queste linee guida sono state scritte per essere utilizzate in programmi di miglioramento della qualità per valutare la RFA dell' HCC e delle metastasi epatiche. I più importanti processi di cura sono 1) la selezione dei pazienti, 2) l'esecuzione della procedura, e 3) il monitoraggio del paziente.

Le misure di outcome o indicatori per questi processi sono: le indicazioni, i tassi di successo, ed i tassi di complicanze.

Definizioni

Margine ablativo

Si intende la regione ablata oltre i confini del tumore per ottenere la completa distruzione del tumore. Idealmente, dovrebbe misurare 0,5-1,0 cm di spessore.

Ablazione completa

Si intende la zona senza enhancement, che include il tumore e il margine ablativo, nelle modalità di imaging con contrasto.

Complicanze

Le complicanze possono essere stratificate in base all'esito utilizzando le tavole standard della società di radiologia interventistica (SIR). Le complicanze maggiori determinano il ricovero in ospedale per la terapia (per le procedure ambulatoriali), un aumento del livello di assistenza non pianificato, ospedalizzazione prolungata, sequele avverse permanenti o morte. Le complicanze minori non hanno sequele, e possono richiedere una terapia nominale o una breve degenza ospedaliera per l'osservazione. Complicanze maggiori e minori ed effetti collaterali dovrebbero essere riportate sulla base del numero delle sedute di ablazione o come complicanze per ogni seduta.

Elettrodi (Applicatore di radiofrequenza)

Uno o più elettrodi sono inseriti direttamente nel tumore per fornire energia a RF. Gli elettrodi possono essere di tipo monopolare o bipolare, e possono avere diverso *design* (espandibile multiago, con raffreddamento interno, perfuso).

-*Elettrodo monopolare*. Questo ha un singolo elettrodo attivo, con la corrente dissipata in uno o diversi elettrodi di dispersione a terra.

– *Elettrodo bipolare* che consiste in due elettrodi o in una singola matrice contenente sia l'elettrodo attivo che di ritorno.

–*Elettrodo espandibile Multiago*. Questo ha multipli uncini con un elettrodo per ogni uncino che si espandono da un ago-cannula più largo.

– *Elettrodo raffreddato internamente*. Questo elettrodo ha un lume interno che è irrorato da soluzione salina che non entra in contatto diretto con il tessuto del paziente.

– *Elettrodo perfuso*. La punta dell'elettrodo ha piccole aperture che permettono al liquido (solitamente soluzione salina) di venire a contatto con il tessuto.

Effetto di dissipazione di calore.

Consiste nel raffreddamento convettivo provocato dai vasi sanguigni adiacenti, di solito ≥ 3 mm di diametro, quando i tessuti ablati sono riscaldati. Può negativamente influenzare i risultati della RFA perché può potenzialmente rimuovere il calore prima che la completa ablazione del tumore sia stata raggiunta.

Dissezione con gas o liquido

Consiste nell'iniezione di liquido (destrosio 5%, acqua sterile) o gas (aria, anidride carbonica) tra la zona di ablazione e le strutture adiacenti vulnerabili al riscaldamento (solitamente l'intestino).

Ablazione incompleta.

Consiste nella presenza di residui tumorali non-ablati, che sono visti all'imaging come enhancement periferico irregolare. Esso spesso cresce in maniera nodulare, eccentrica o dispersa.

Progressione locale del tumore.

Consiste nella presenza al follow-up di foci di malattia non trattata nei tumori precedentemente considerati completamente ablati.

Sopravvivenza

Corrisponde al tempo che intercorre dall'inclusione nello studio alla morte. I pazienti che sono vivi alla fine del follow-up sono censurati.

Ablazione con radiofrequenza

Consiste nell'induzione della coagulazione da tutte le fonti di energia elettromagnetica con frequenze < 30 MHz. Per scopi di ablazione del tumore, la frequenza è di solito nell'intervallo 375-500 kHz.

Successo tecnico

Si considera successo tecnico quando viene eseguito il trattamento del tumore secondo il protocollo e il trattamento completo del tumore viene valutato durante o immediatamente dopo la procedura.

Zona iperecogena di transizione

Corrisponde alla zona di temporanea maggiore ecogenicità (30-90 min) apprezzabile all'ecografia nel tumore e nel tessuto circostante durante e immediatamente dopo RFA.

Indicazioni

HCC

La RFA è la terapia di scelta nei “very early” ed “early” HCC secondo la classificazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Tabella 1) quando i pazienti non sono candidati per la resezione epatica o il trapianto. I pazienti devono avere un singolo nodulo o un massimo di tre noduli <3 cm di diametro ciascuno, senza evidenza di invasione vascolare o diffusione extraepatica, prova di performance status pari a 0, e cirrosi epatica in classe Child-Pugh A o B.

Tabella 1 classificazione BCLC in pazienti con diagnosi di HCC

Stadio molto precoce (very early stage)	PS 0, Child-Pugh A, HCC singolo <2 cm
Stadio precoce (early stage)	PS 0, Child-Pugh A o B, HCC singolo or 3 HCCs <3 cm
Stadio intermedio (intermediate stage)	PS 0, Child-Pugh A o B, HCC multifocale
Stadio avanzato (advanced stage)	PS 1 o 2, Child-Pugh A o B, trombosi portale neoplastica, metastasi linfonodali, metastasi a distanza
Stadio terminale (end stage)	PS >2, Child-Pugh C

Metastasi epatiche

Istotipo del tumore

La RFA è generalmente indicata per i pazienti non chirurgici con cancro colorettales e metastasi isolate al fegato. Pazienti selezionati con malattia metastatica epatica e polmonare limitata, tuttavia, possono beneficiare di un trattamento percutaneo se la malattia extraepatica è ritenuta curabile. In pazienti con metastasi epatiche da altri tumori primitivi, sono stati riportati iniziali risultati promettenti nel trattamento di tumori della mammella ed endocrini.

Numero di lesioni

Il numero di lesioni non dovrebbe essere considerato una controindicazione assoluta alla RFA se può essere realizzato il successo del trattamento di tutte le metastasi. Tuttavia, la maggior parte dei centri tratta preferibilmente pazienti con ≤ 5 lesioni.

Dimensioni del tumore

Il tumore bersaglio non dovrebbe superare i 3 cm nel suo asse più lungo per ottenere una maggiore probabilità di ablazione completa con la maggior parte dei dispositivi attualmente disponibili.

Localizzazione del tumore

L'imaging pretrattamento deve definire accuratamente la posizione di ogni lesione rispetto alle strutture circostanti come segue:

- Lesioni localizzate sulla superficie del fegato possono essere considerate per la RFA, anche se il loro trattamento richiede esperienza adeguata e può essere associato a un maggiore rischio di complicanze.
- La RFA termica di lesioni superficiali adiacenti a qualsiasi parte del tratto gastrointestinale deve essere evitata a causa del rischio di danno termico della parete gastrica o intestinale. Il colon sembra essere più a rischio dello stomaco o del piccolo intestino per perforazione indotta dal calore. Le complicanze gastriche sono rare, molto probabilmente a causa del maggiore spessore della parete dello stomaco o per la rarità delle aderenze chirurgiche lungo il legamento gastro-

epatico. La mobilità del piccolo intestino può anche fornire una maggiore protezione rispetto al colon che è relativamente fisso. L'uso di tecniche speciali, come l'iniezione intraperitoneale di destrosio per spostare l'intestino, può essere in questi casi preso in considerazione.

- La presenza di lesioni adiacenti all'ilo epatico rappresenta una controindicazione relativa alla RFA poiché è aumentato il rischio di danno termico delle vie biliari. In mani esperte, l'ablazione termica di tumori situati vicino alla colecisti ha dimostrato di essere fattibile, anche se associata in molti casi a colecistite iatrogena auto-limitantesi.
- La RFA delle lesioni adiacenti ai vasi epatici è possibile perché il flusso ematico di solito protegge la parete vascolare da lesioni termiche. In questi casi, tuttavia, può aumentare il rischio di trattamento incompleto del tessuto neoplastico vicino al vaso a causa di perdita di calore per convezione.

Competenze mediche

Prima del trattamento, tutti i pazienti con tumori del fegato che sono considerati per RFA devono essere sottoposti ad una valutazione clinica completa da un team multidisciplinare, tra cui un radiologo interventista, un epatologo, un oncologo, un chirurgo ed un anestesista. Il *core* delle competenze fisiologiche necessarie per il radiologo interventista comprende la conoscenza dell'anatomia del fegato, della diagnosi di tumore al fegato, e delle opzioni di trattamento radiologico e non radiologico.

Guida mediante imaging e monitoraggio

Il centraggio della lesione può essere eseguito con ultrasuoni, tomografia computerizzata (TC), o con risonanza magnetica (RM). Il sistema di guida viene scelto sulla base della visibilità del tumore, preferenze dell'operatore e disponibilità locale di apparecchiature dedicate, come TC fluoroscopia o sistemi RM aperti. La zona iperecogena transitoria che si vede agli ultrasuoni all'interno e intorno al tumore durante e immediatamente dopo il trattamento può essere utilizzata come guida approssimativa dell'estensione della distruzione del tumore. Questa però non è sufficiente per valutare l'efficacia immediata del trattamento, e l'imaging di follow-up è obbligatorio. La RM attualmente è l'unica modalità di imaging che dispone di tecniche convalidate per il monitoraggio della temperatura in tempo reale.

Anestesia

La RFA è di solito eseguita con il paziente sotto sedazione endovenosa o anestesia generale con un monitoraggio standard cardiaco, di pressione, e di ossigeno. Lo score della Società Americana di Anestesia può essere usato per valutare lo stato fisico del paziente prima della RFA. I pazienti con punteggio ASA \leq III possono essere trattati.

Valutazione post trattamento e follow-up

La TC con mezzo di contrasto o la RM sono riconosciute come modalità standard con cui valutare l'esito del trattamento. TC e RM a 4-6 settimane dopo il trattamento mostrano l'area ablata con successo come area senza enhancement con o senza un cerchio di enhancement periferico. Il cerchio che può essere osservato lungo la periferia della zona di ablazione appare come relativamente concentrico, simmetrico ed uniforme in un'area con margini interni lisci. Questo risultato transitorio rappresenta una risposta fisiologica benigna al danno termico (iniziale iperemia reattiva, successivamente fibrosi e reazione a cellule giganti). L'enhancement benigno peri-ablazione deve essere differenziato dall'enhancement periferico irregolare dovuto a tumore residuo.

Rispetto all'enhancement benigno peri-ablazione, il residuo tumorale non ablato spesso cresce in maniera sparsa, nodulare o eccentrica. L'ecografia con mdc può essere eseguita dopo la fine della procedura e può consentire una prima valutazione degli effetti del trattamento.

Il follow-up successivo dovrebbe essere diretto a rilevare la progressione locale del tumore, lo sviluppo di nuove lesioni epatiche, o la comparsa di malattia extraepatica. Un protocollo di follow-up consigliato comprende studi TC o RM a 3, 6, 9, e 12 mesi dopo il trattamento e ad intervalli di 6 mesi, per i successivi 3 anni.

Controindicazioni

Controindicazioni per la RFA sono le seguenti:

1. tumore situato <1 cm dal dotto biliare principale (a causa del rischio di successiva stenosi della via biliare principale);
2. dilatazione dei dotti biliari intraepatici;
3. posizione anteriore esofitica del tumore (per il rischio di disseminazione del tumore);
4. anastomosi bilioenterica;
5. coagulopatia intrattabile.

Risultati clinici: HCC

Efficacia tecnica.

La RFA produce un soddisfacente controllo locale del tumore nel trattamento di piccoli HCC, con un tasso di ablazione completa all'imaging di circa il 90% dei tumori <3 cm [4-8]. Dati istologici da campioni di fegato espuntato in pazienti sottoposti a RFA hanno dimostrato che le dimensioni del tumore e la presenza di grossi vasi (>3 mm) influenzano in modo significativo l'effetto del trattamento locale. La necrosi tumorale completa è stata mostrata istologicamente in 83% dei tumori <3 cm e nell'88% dei tumori localizzati in uno spazio non peri-vascolare [9]. Il confronto con l'iniezione percutanea di etanolo (PEI) in cinque studi clinici randomizzati [4-8] ha dimostrato che la RFA ha un effetto antitumorale locale superiore alla PEI, determinando in tal modo un migliore controllo locale della malattia (Tabella 2). Di conseguenza, non dovrebbero essere trattati con PEI gli HCC trattabili con la RFA.

Sopravvivenza

Cinque studi randomizzati hanno comparato la RFA con la PEI per l'ablazione locale dell'HCC in stadio early (Tabella 2). I due studi europei non sono riusciti a dimostrare una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza generale tra i pazienti che hanno ricevuto la RFA rispetto a quelli trattati con PEI [4, 8]. Tuttavia, il vantaggio nella sopravvivenza è stato identificato in tre studi asiatici [5-7]. Questi dati sono stati recentemente raggruppati in due diverse metanalisi, ed è stato confermato il beneficio di sopravvivenza dei pazienti con small HCC che hanno ricevuto la RFA [10, 11]. Pertanto, la RFA è il trattamento percutaneo preferito per i pazienti con HCC allo stadio early sulla base di un maggiore controllo locale del tumore e di migliori risultati di sopravvivenza.

Recentemente sono stati riportati i risultati di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trattati con RFA (tabella 3) [12-17]. Nei pazienti sottoposti a RFA, la sopravvivenza dipendeva dalla gravità della cirrosi sottostante e dallo stadio del tumore. I pazienti in classe di Child-Pugh A con HCC in stadio early avevano una sopravvivenza a 5 anni dal 61 al 77%, mentre i pazienti con un singolo tumore ≤2cm avevano una sopravvivenza a 5 anni del 68%.

Tabella 2. Studi randomizzati che comparano RFA e PEI nel trattamento dell'early stage HCC

Autori	N. pazienti	Dimensione del tumore	Ablazione completa (%)	Fallimento del trattamento (%)	Sopravvivenza totale a tre anni	P
Lencioni et al. [4]						
RF	52	1	91	8	81	>0.05
PEI	50	HCC<5 cm or 3 HCCs<3 cm	82	34	73	
Lin et al. [5]						
RF	52	1-3 HCCs	96	17	74	0.014
PEI	52	< 4 cm	88	45	50	
Shiina et al. [6]						
RF	118	1-3 HCCs	100	2	80	0.02
PEI	114	< 3 cm	100	11	63	
Lin et al. [7]						
RF	62	1-3 HCCs	97	16	74	0.031
PEI	62	< 3 cm	89	42	51	
Brunello et al. [8]						
RF	70	1-3 HCCs	96	34	59	>0.05
PEI	69	< 3 cm	66	64	57	

Tabella 3. Studi che riportano la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con early stage HCC sottoposti a RFA.

Autori	N. di pazienti	Sopravvivenza (%)		
		1 anno	3 anni	5 anni
Lencioni et al. [12]				
Child-Pugh A, 1 HCC<5 cm o 3 HCCs<3 cm	144	100	76	51
1 HCC<5 cm	166	100	89	61
Child-Pugh B, 1 HCC<5 cm o 3 HCCs<3 cm	43	89	46	31
Tateishi et al. [13]				
Pazienti naive	319	95	78	54
Pazienti non-naive	345	92	62	38
Cabassa et al. [14]	59	94	65	43
Choi et al. [15]				
Child-Pugh A, 1 HCC<5 cm o 3 HCCs<3 cm	359	NA	78	64
Child-Pugh B, 1 HCC<5 cm o 3 HCCs<3 cm	160	NA	49	38
Choi et al. [15]				
Child-Pugh A, 1 HCC<5 cm o 3 HCCs<3 cm	171	99	91	77
Choi et al. [15]				
Child-Pugh A o B	105	NA	88	59

Risultati clinici: metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto

Efficacia tecnica

Molti studi hanno indagato l'uso della RFA nel trattamento delle metastasi da cancro coloretto limitate al fegato nei pazienti che sono stati esclusi da un intervento chirurgico. Due primi studi hanno riportato tassi di risposta completa che non superano il 60-70% [18, 19]. Successivamente, grazie ai progressi della tecnica della RFA e probabilmente a causa del trattamento dei tumori più piccoli, i tassi di successo riportati di controllo locale del tumore dopo trattamento con la RFA sono aumentati notevolmente. In due serie, la RFA ha permesso l'eliminazione rispettivamente del 91% di 100 metastasi e del 97% di 74 metastasi [20, 21].

Sopravvivenza

Recentemente, sono stati riportati i dati sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti non chirurgici con metastasi epatiche colorettrali sottoposti a RFA (Tabella 4) [22-28]. In particolare, in tre serie che includevano pazienti con ≤ 5 lesioni ognuna ≤ 5 cm, il tasso di sopravvivenza a 5 anni variava dal 24 al 44% [22, 23, 26]. Quando la RFA è stata eseguita nei pazienti con metastasi epatica da carcinoma colorettrale solitaria e di piccole dimensioni (< 4 cm), è stata dimostrata una sopravvivenza a 5 anni del 40% [29]. Queste cifre sono nettamente superiori a quelle ottenute con qualsiasi regime di chemioterapia e forniscono una prova indiretta che la RFA migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica limitata al fegato. Questa conclusione è supportata da un'analisi ad interim di uno studio randomizzato controllato che confronta la chemioterapia associata a RFA rispetto alla sola chemioterapia nella malattia metastatica epatica del cancro del colon-retto [30].

Tabella 4. Studi che riportano la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale sottoposti a RFA.

Autori	N. di pazienti	Sopravvivenza (%)		
		1 anno	3 anni	5 anni
Solbiati et al. [22]	117	93	46	-
Lencioni et al. [23]	423	86	47	24
Gillams et al. [24]	73	91	28	25
Machi et al. [25]	100	90	42	30
Jackobs et al. [26]	68	96	68	-
Sorensen et al. [27]	102	87	46	26
Veltri et al. [28]	122	79	38	22

Complicanze

Complicanze maggiori precoci associati alla RFA si verificano in 2,2-3,1% dei pazienti e comprendono: emoperitoneo, ascesso epatico, perforazione intestinale, pneumotorace ed emotorace, stenosi biliare e disseminazione del tumore (0,5%); il tasso di mortalità procedurale è 0,1-0,5% (Tabella 5). Il tasso di complicanze minori varia dal 5% al 8,9%. Le cause più comuni di morte sono sepsi, insufficienza epatica, perforazione colica e trombosi portale, mentre le complicanze più comuni sono il sanguinamento intraperitoneale, l'ascesso epatico, lesioni del dotto biliare, scompenso epatico. Complicanze minori ed effetti secondari sono solitamente transitori e autolimitanti [31-33]. Una rara complicanza tardiva della RFA può essere la disseminazione tumorale lungo il percorso dell'ago. In pazienti con HCC, la disseminazione tumorale si è verificata in 8 (0,5%) di 1.610 casi in un'indagine multicentrica [31] ed in 1 (0,5%) di 187 casi in una serie di un singolo centro [12]. Le lesioni sub-capsulari e un pattern tumorale invasivo, come dimostrato da uno scarso grado di differenziazione, sembrano essere a più alto rischio per tale complicanza [34].

Tabella 5. Complicanze maggiori riportate.

Complicazioni maggiori specifiche per sessione	Tasso riportato (%)	Soglia suggerita (%)
Emorragia richiedente trasfusioni	1	2
Perforazione intestinale	0.3	0.6
Ascesso	0.3	0.6
Emotorace	0.1	0.2
Disseminazione tumorale	0.5	1
Scompenso epatico	0.3	0.6
Danno biliare	0.1	0.2
Ustioni	0.1	0.2
Decesso	0.5	1

Appendice A: Sistema di classificazione dello stato fisico della Società Americana di Anestesia (ASA)

I Normale paziente sano

II Paziente con malattia sistemica lieve

III Paziente con malattia sistemica grave

IV Paziente con malattia sistemica grave che è una costante minaccia per la vita

V Paziente moribondo di cui non ci si aspetta la sopravvivenza senza chirurgia.

VI paziente dichiarato cerebralmente morto i cui organi sono rimossi per scopi di donazione.

Bibliografia

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al (2001) EASL panel of experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35:421–430
2. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236
3. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D (2009) A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 45:1748–1756
4. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D et al (2003) Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228:235–240
5. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al (2004) Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 127:1714–1723
6. Shiina S, Teratani T, Obi S et al (2005) A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129:122–130
7. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC (2005) Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54:1151–1156
8. Brunello F, Veltri A, Carucci P et al (2008) Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 43:727–735
9. Lu DS, Yu NC, Raman SS et al (2005) Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 234:954–960
10. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M (2009) Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: metanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 104:514–524
11. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK (2009) Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49:453–459
12. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al (2005) Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 234: 961–967
13. Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al (2005) Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103:1201–1209
14. Cabassa P, Donato F, Simeone F et al (2006) Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *Am J Roentgenol* 185(Sup- pl):S316–S321
15. Choi D, Lim HK, Rhim H et al (2007) Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 17:684–692
16. Takahashi S, Kudo M, Chung H et al (2007) Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology* 72(Suppl):S98–S103
17. Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y et al (2008) Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepato- gastroenterology* 55:2171–2174
18. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N et al (1998) Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 8:1205–1211
19. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al (1997) Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with

- cooled-tip electrodes. *Radiology* 205:367–373
20. De Baere T, Elias D, Dromain C et al (2000) Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol* 175:1619–1625
 21. Helmberger T, Holzknicht N, Schopf U et al (2001) Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results. *Radiologe* 41:69–76
 22. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221:159–166
 23. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al (2004) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. Technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 39:689–697
 24. Gillams AR, Lees WR (2004) Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 14:2261–2267
 25. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al (2006) Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 12:318–326
 26. Jackobs TF, Hoffmann RT, Trumm C et al (2006) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res* 26:671–680
 27. Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT (2007) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 48:253–258
 28. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G (2008) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:948–956
 29. Gillams AR, Lees WR (2008) Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 19:712–717
 30. Ruers T, van Coevorden F, Pierie J et al (2008) Radiofrequency ablation combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 26(Suppl 20):4012
 31. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al (2003) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicentre study. *Radiology* 26:441–
 32. De Baere T, Risse O, Kuoch V et al (2003) Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 181:695–700
 33. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT et al (2003) Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 10:52–58
 34. Llovet JM, Vilana R, Bru C et al (2001) Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 33:1124–1129