

# TRACTAMENT PERCUTANI DELS TUMORS HEPÀTICS.

*Dr . R.Vilana*

*Centre Clínic de Diagnòstic per la Imatge*

*Hospital Clínic. Barcelona*

Los avances en las maniobras intervencionistas dirigidas por Técnicas de Imagen, permiten que actualmente se puedan tratar de forma percutánea algunos tumores hepáticos (malignos: carcinoma hepatocelular, metástasis, colangiocarcinomas / benignos: adenomas, quistes) Los tumores que se tratan percutáneamente con mayor frecuencia son : el Carcinoma Hepatocelular (CHC) y las Metástasis hepáticas (M).

Las técnicas percutáneas que se utilizan abarcan dos grandes grupos: la inyección de una substancia en el interior del tumor (citostáticos, ácido acético, suerosalino caliente, etanol) y la termocoagulación (láser, microondas, crioterapia, ondas de choque, radiofrecuencia). De todas ellas las más empleadas son la inyección intratumoral de etanol (IIE), y la radiofrecuencia (RF). Últimamente se está estudiando la efectividad de otras técnicas como la Electroporación Irreversible y la Terapia por substancias intratumorales activadas por haces de luz.

## **CARCINOMA HEPATOCELULAR:**

El CHC representa el 80 - 90 % de los tumores primitivos de hígado. Los datos disponibles indican que nuestro país presenta una incidencia intermedia (10 casos / 100.000 habitantes año) .El desarrollo de las Técnicas de Imagen ha posibilitado en los últimos años, la detección de CHC en fases precoces. En estas circunstancias las posibilidades quirúrgicas pueden ser excelentes. No obstante, solo se pueden beneficiar de la cirugía un porcentaje muy reducido de pacientes (< 10%) (Tabla 1). Este hecho, junto con la falta de eficacia de otros tratamientos (citostáticos , radioterapia , ligadura de la arteria hepática, embolización arterial etc) ha llevado a desarrollar otras técnicas terapéuticas menos agresivas basadas en el abordaje percutáneo del tumor , que consiguen necrosar las células tumorales mediante diferentes mecanismos de acción. Estos tratamientos percutáneos se consideran potencialmente curativos. En nuestro hospital, para determinar cuales son los factores pronóstico y el tratamiento más adecuado para cada paciente, se han establecido unas pautas de estudio y manejo basadas en las características clínicas del paciente y en la afectación tumoral (Tabla 2).

## **INYECCION INTRATUMORAL DE ETANOL**

La inyección intratumoral de etanol (IIE) produce una necrosis inmediata de las células tumorales por deshidratación y coagulación intracelular, junto con trombosis vascular. Desde hace varios años diversos autores han utilizado la IIE, bajo control ecográfico en el tratamiento de los CHC de pequeño tamaño, (< 5 cm) ,preferentemente uninodulares, sin opción quirúrgica, con unos resultados descritos de respuestas completas que varían desde el 60 al 100% de los casos. Varios autores también lo utilizan de forma paliativa en tumores de mayor tamaño y multinodulares. La técnica es sencilla, poco costosa y escasamente agresiva, lo que permite emplear este tratamiento de forma repetida, siendo a su vez bien tolerada. No obstante se han descrito como complicaciones: dolor fiebre, derrame pleural, hemoperitoneo, trombosis venosa, colangitis, diseminación tumoral, y abscesos El efecto secundario más frecuente es la aparición de dolor en el momento de la inyección y al retirar la aguja por paso de etanol al peritoneo. La diseminación tumoral por el trayecto de la aguja es muy infrecuente aunque se ha descrito en el 0.6 % de los casos, con una incidencia por sesión del 0.08 %.

También se está utilizando la técnica de realizar una única sesión, bajo anestesia general, e introduciendo mayor cantidad de etanol, pero es más agresiva y está gravada por importantes complicaciones, aunque debería tenerse en cuenta como una técnica útil aplicando ciertos límites de tamaño del tumor y de la cantidad de etanol inyectado por sesión ya que podría disminuir de forma importante el tiempo de ingreso hospitalario.

En cuanto a la supervivencia varios autores, refieren índices de supervivencia ,en el primer año después del tratamiento del 87 % , en el tercero del 50 % y en el 5º del 30 % . Al estudiar la supervivencia de los paciente con Child A y en los que se consigue una necrosis total del tumor sin recidivas, la supervivencia es estadísticamente mejor que la del resto de los pacientes, obteniéndose una supervivencia del 45-60 % a los 5 años.

La valoración de la respuesta al tratamiento puede realizarse mediante ecografía con contraste ecográfico, Tomografía Computarizada, y Resonancia Magnética.

Hace años se realizaron varios ensayos terapéuticos en los que se inyectaron de forma percutánea diversas sustancias en el interior del tumor, como OK-432, interleukina y varios citostáticos con escasa respuesta positiva.

La inyección de ácido acético no ha demostrado claras ventajas sobre el etanol, aunque algunos autores indican que el ácido acético tiene una mayor difusión por el tejido, con lo que se puede conseguir mayor necrosis, y por lo tanto existen menor número de recidivas. No obstante, en la actualidad existe muchísima más experiencia en la utilización del etanol.

La inyección de suero salino caliente consigue la necrosis celular directa por hipertermia, aunque su aplicación es de un manejo más complicado que la inyección de alcohol y de ácido acético, por lo que no se ha difundido su uso.

### **TERMOCOAGULACION:**

La termocoagulación se basa en conseguir la necrosis tumoral aplicando temperaturas extremas (frio o calor). Entre los distintos tipos de terapias percutáneas de tumores hepáticos mediante termocoagulación deben destacarse: la crioterapia, la aplicación de microondas, el láser y la radiofrecuencia.

**La Radiofrecuencia (RF)**, se basa en ondas electromagnéticas que pertenecen al dominio de las radioondas (450-500 KHz), producidas por el paso de una corriente alterna a través de un electrodo. En el interior de los tejidos estas ondas producen una agitación de los iones celulares, causando un incremento de la temperatura, que al superar los 50 ° produce una necrosis tisular coagulativa.

La RF, aplicada percutáneamente mediante un catéter (electrocauterio) en el interior de los tejidos, ha sido investigada en animales, habiéndose publicado por primera vez, como tratamiento de tumores hepáticos en humanos en 1993 por Rossi et al. Posteriormente se han publicado varios artículos que han estudiado la eficacia de esta terapéutica en el tratamiento de tumores hepáticos, haciendo modificaciones técnicas, como generadores de mayor potencia (200w), catéteres mono y bipolares, el enfriamiento de la punta del catéter térmico mediante corriente continua de agua, etc. Con este tipo de terapia se obtienen resultados óptimos en tumores únicos menores de 3 cm, o multinodulares con un máximo de 3 nódulos, cada uno de ellos no mayores de 3 cm de diám., que no puedan optar a resección quirúrgica. También se utiliza en tumores mayores de 3 cm, pero los resultados son peores. En tumores entre 3-5 cm se puede asociar la RF con la IIE, existiendo un trabajo randomizado en que aumenta la eficacia del tratamiento. Para mejorar los resultados en los tumores de mayor tamaño, también se intenta asociar la RF con la embolización arterial o portal, para eliminar el efecto refrigerador del paso de la sangre obteniéndose así zonas de necrosis de mayor diámetro.

La Radiofrecuencia se está utilizando cada vez con más frecuencia de forma peroperatoria cuando existe algún tumor no resecable.

**Contraindicaciones** : Existen algunas condiciones concretas que desaconsejan el tratamiento mediante RF, y que no impiden el tratamiento mediante IIE: la existencia de menos de 1 cm de distancia entre el punto donde debe colocarse la punta de la sonda de radiofrecuencia y estructuras como: ramas principales de la porta, vena cava inferior, aorta, corazón, vesícula biliar, y ramas principales de la vía biliar, adyacentes a estructuras digestivas y tumores subcapsulares por peligro de hemorragia o diseminación tumoral al peritoneo. Según algunos autores, algunas de estas localizaciones no deben ser consideradas como contraindicaciones absolutas.

La aplicación de este tratamiento requiere más analgesia que la utilizada en la alcoholización, por lo que se realiza con monitorización continua para poder controlar la sedación / analgesia. Habitualmente se precisa de una o dos sesiones, con una aplicación de calor entre 10 y 12 minutos, para necrosar un tumor menor de 3 cm. Si el tumor es de mayor tamaño o existen varios nódulos pueden realizarse varias aplicaciones del tratamiento en el mismo día.

**La valoración de la respuesta** al tratamiento se realiza con los mismos métodos que los comentados en la valoración de la IIE.

**Las complicaciones** post RF son más frecuentes y más importantes que la IIE dado que el grosor de las agujas empleadas en la RF es mayor que las utilizadas en la IIE y que el radio de acción del calor puede ser más difícil de delimitar. Se han descrito varias complicaciones relacionadas con la RF, consistentes en: dolor, fiebre, hemoperitoneo, hemobilia, derrame pleural, hemo-neumotorax, infarto hepático segmentario, estenosis de la vía biliar, abscesos, perforación de la vesícula biliar y de asas intestinales por efecto directo del calor, diseminación en el trayecto de la aguja, etc., y una mortalidad relacionada menor del 1-2.4 %.

**Eficacia y Supervivencia:** En la revisión de los resultados obtenidos en 9 hospitales españoles se incluyeron 249 pacientes, tratados con RF. La respuesta completa inicial fue de 83 %. En número de fracasos y recidivas se relacionaron con el tamaño del tumor. La supervivencia también se relacionó con el tamaño del tumor, y

además con la respuesta inicial conseguida y el funcionalismo hepático. La aplicabilidad de la técnica fue de 79 %. La Supervivencia reportada es buena, siendo en nuestro centro de 83, 68 y 52 % a los 1, 2 y 3 años. En un amplio grupo de pacientes tratados únicamente con RF (Tateishi et al , Cancer 2005) se observó una Supervivencia a 1, 3 y 5 años del 94 , 77 y 54 % respectivamente.

#### **IIE versus RF :**

En los tumores únicos, menores de 3 cm, la IIE consigue en la mayoría de casos una necrosis completa. En los tumores mayores de 3 cm, la eficacia es menor, probablemente debido a la dificultad de difusión del etanol, y a la existencia de septos intratumorales que impedirían la distribución del etanol por toda el área tumoral. Así mismo, para poder necrosar los tumores se necesitan varias sesiones de alcoholización, y el número aumenta si se intenta tratar tumores multinodulares. La aplicación percutánea de calor, dirigida al interior del tumor (termocoagulación) conseguiría la necrosis de las zonas tumorales , sin que se viese alterada su eficacia por la existencia de tabicaciones intratumorales, obteniéndose una mayor homogeneidad y extensión de la zona necrosada. Por otra parte las técnicas actuales permiten tener un control del radio de acción del efecto térmico de la sonda térmica, necrosando la lesión tumoral y un margen de seguridad, sin afectar a las estructuras vitales adyacentes. Estos efectos redundarían en un menor número de sesiones terapéuticas (menos días de ingreso hospitalario), una mayor eficacia en el tratamiento de tumores multinodulares, y probablemente un menor índice de recidivas tumorales.

En los últimos metaanálisis de los estudios que comparan la alcoholización y la RF en el tratamiento percutáneo del CHC se observa que la RF consigue la necrosis tumoral con un número menor de sesiones, que existen menos recidivas y que existe una mayor supervivencia de los pacientes tratados con RF. Por tanto en estos momentos la RF está considerada como el tratamiento percutáneo de elección en el CHC. La IIE sigue no obstante, utilizándose en diferentes casos, como es la localización yuxta hilar / vesicular / intestinal y en nuestro centro en los casos de lesiones subcapsulares anteriores para intentar evitar la diseminación tumoral observada con la RF percutánea.

#### **METASTASIS**

El principal tratamiento percutáneo de las metástasis hepáticas suele ser la Termocoagulación (láser, microondas, crioterapia y radiofrecuencia), dado que otros tipos de tratamiento como la inyección intratumoral de etanol y citostáticos no han demostrado una eficacia aceptable. La radiofrecuencia es la que más se utiliza actualmente y aunque se pueden tratar todo tipo de metástasis, las más frecuentes son las de carcinoma colorectal (CCR).

El CCR representa una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, donde constituye la segunda causa de muerte por cáncer. El pronóstico asociado al CCR viene condicionado por el estadio tumoral y en especial por el desarrollo de metástasis. En la mayoría de estos casos, el diagnóstico de las metástasis se realiza a lo largo del seguimiento, tras la resección del tumor primario (*metástasis metacrónica*), mientras que en el resto tiene lugar de manera simultánea (*metástasis sincrónica*). El hígado es el órgano afecto más frecuente, siendo la única localización en un tercio de los pacientes.

La resección quirúrgica es la única opción terapéutica que persigue una finalidad radical. Desgraciadamente, la rentabilidad de este tratamiento se ve limitada por su reducida aplicabilidad (15-20%). Por este motivo cada vez se emplea con mayor frecuencia la termocoagulación en el tto percutáneo de las metástasis hepáticas de CCR, con criterios dispares según grupos y centros. En la Unidad de CCR de nuestro hospital se han aceptado los siguientes criterios.

#### **Indicaciones de la ablación por radiofrecuencia en las M de CCR**

- **alternativa a la resección quirúrgica** en pacientes con metástasis resecables que presenten un riesgo quirúrgico incrementado como consecuencia de enfermedades asociadas. Cuando se trata de una metástasis única, el diámetro máximo de la misma será de 5 cm. Cuando el número de lesiones sea entre 2 y 4, el diámetro máximo de la lesión mayor será 3 cm. Este procedimiento se podrá emplear como primera opción en el tratamiento de las lesiones primarias y de las recidivas, así como tratamiento de rescate en pacientes inicialmente irresecables con respuesta completa o parcial a la quimioterapia. En todos estos casos, el tratamiento se efectuará por vía percutánea.

- **complementaria a la resección quirúrgica** en pacientes con metástasis reseçadas que presentan nódulos adicionales en otro segmento que obligaría a efectuar una resección demasiado extensa. Esta situación puede contemplarse tanto en el curso de la propia intervención (ablación intraoperatoria) como a lo largo del seguimiento postresección (ablación percutánea).

La ablación por radiofrecuencia no debe considerarse como un tratamiento único y excluyente sino que, con toda probabilidad, el paciente puede beneficiarse de la combinación con otras terapias dirigidas a eliminar la enfermedad mínima residual. En este sentido, después de efectuar la ablación se valorará la posibilidad de realizar quimioterapia adyuvante siguiendo una pauta similar a la propuesta en los casos de metástasis hepáticas reseçadas quirúrgicamente.

Existen múltiples trabajos sobre el tto de las M hepáticas (de diferente origen), con resultados muy variables por heterogenicidad de los grupos y diferente seguimiento. En un estudio de Sorensen S M (2007), que analiza la supervivencia a largo plazo de un grupo de 102 pacientes con M hepáticas de CCR, irresecables, que fueron tratados con RF, se observó que la supervivencia a 1-2-3-4-5 años fue del 96,79,64,52 y 44 % respectivamente. En una amplia revisión reciente (2009) de la RF en el tratamiento de las Metástasis Hepáticas de Carcinoma colorectal, realizada por la Sociedad Americana de Oncología se ha observado, tras analizar 70 trabajos científicos sobre el tema, que la recurrencia local puede llegar a ser del 60 % y la supervivencia a los 5 años del 55 %. Los autores recomiendan que debería realizarse estudios randomizados comparativos entre la RF y la Cirugía en pacientes con metástasis hepáticas reseçables.

Las complicaciones son similares a las comentadas en el tratamiento del CHC.

La valoración de la eficacia del tratamiento puede realizarse asimismo con US con contraste, TC, RM y PET.

## **OTROS TRATAMIENTOS PERCUTÁNEOS**

El tratamiento con **Microondas** es similar a la radiofrecuencia. Las últimas modificaciones técnicas permiten tener un mayor control del efecto del tratamiento, siendo su acción más rápida que la RF. Faltan estudios comparativos con la RF en cuanto a seguridad y efectividad, después de haber aplicado las últimas modificaciones. El coste del material es mayor que el de la RF.

**El Láser** se utiliza principalmente en el tratamiento de las lesiones metastásicas, aunque también se aplica con menor frecuencia en el tratamiento del CHC. Su coste es mayor que la RF.

**La Crioterapia** se basa en obtener la necrosis de los tejidos mediante la congelación de los mismos. El utillaje es complejo, y es necesario aplicar el frío directamente sobre el tumor hepático mediante la realización previa de una incisión quirúrgica. Actualmente existe la posibilidad de realizar el tratamiento mediante abordaje percutáneo con agujas de 2-3 mm de grosor, dirigidas mediante RM. Pearson et al han realizado un estudio en el que comparan la RF y la crioterapia en dos grupos de pacientes con lesiones malignas hepáticas. En los pacientes sometidos a crioterapia se observó un mayor número de complicaciones (40 %) y más graves que en los pacientes sometidos a RF (3%). Así mismo las recurrencias tumorales fueron más numerosas en los pacientes tratados con crioterapia.

**Los Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad (HIFU):** se basa en focalizar ondas de ultrasonido de muy alta intensidad (unas 10.000 veces más que los empleados para el diagnóstico) sobre una lesión hepática. Se producen pequeñas lesiones que se van superponiendo hasta conseguir el volumen de necrosis deseado. Se utilizan en pocos centros debido al coste y al tiempo muy prolongado que se requiere para necrosar una lesión de 2-3 cm. Así mismo, las localizaciones que no son correctamente accesibles mediante US no se pueden tratar.

**La Electroporación Irreversible:** consiste en la aplicación de varias agujas en el interior del tumor las cuales efectúan pulsos de descargas de alto voltaje de muy poca duración, que alteran la membrana celular lo que causa la apoptosis celular. En teoría podría tener ventajas sobre las técnicas de termocoagulación, porque al no causar un aumento de temperatura podría tener menos complicaciones en los casos de lesiones situadas adyacentes a estructuras como la vesícula biliar, intestino, etc. De momento es un tratamiento en fase de valoración de su seguridad y efectividad sobre tumores hepáticos.

Probablemente, en el futuro los tratamientos percutáneos se combinen entre ellos, o con otros tratamientos (genéticos, quimioterapia, radioterapia, antiproliferativos, inmunoterapia, hormonales, embolización etc.).

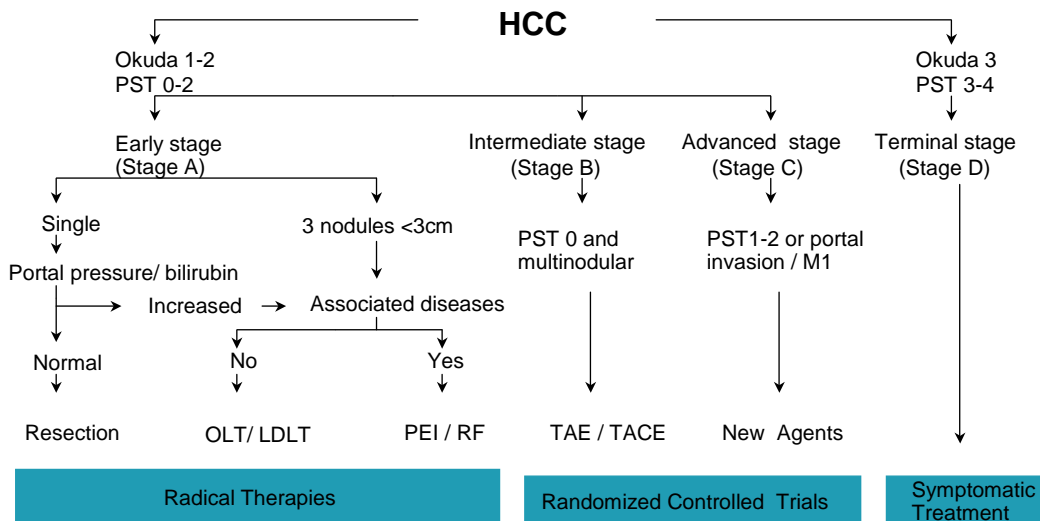
# TABLA 1

## Treatment of Liver Cancer Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) Group. Liver Unit. Hospital Clínic. 2000.

- Radical therapies (25%)
  - Surgical resection
  - Liver Transplantation (Cadaveric/ Living donor)
  - Percutaneous ethanol injection/Radiofrequency
- Palliative therapies (50%)
  - Transarterial embolization/ Chemoembolization
  - Transarterial embolization-percutaneous treatments
  - Hormonal treatments/ Immunotherapy
  - Antiproliferative agents
- Symptomatic treatment (25%)

# TABLA 2

## BCLC Treatment Schedule



## **BIBLIOGRAFIA:**

- Arienti V, Petrolani S, Pacella CM et al . Complications of laser Ablation for Hepatocellular carcinoma: a multicenter Study. Radiology 2008;14.
  
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. American Association for the Study of Liver Disease. Retrieved September 28 2010 from <http://www.aasld.org/practiceguidelines>.
  
- Curley SA , Izzo F , Delrio P , Ellis LM , Granchi J , et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. Results in 123 patients. Ann Surg 1999;vol 230,nº1:1-8
  
- Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009 February;49(2):453-9.
  
- Dong B, Liang P, Yu X et al. Percutaneous sonographically guided microwawe coagulation therapy for hepatocellular carcinoma : results in 234 patients. AJR 2003;180:1547-1555.
  
- Ebara M, Okabe S, Kita K et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20 year observation. J Hepatol 2005 ;43:458-464.
  
- Forner A, Ayuso C, Isabel RM, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. Med Clin (Barc ) 2009 February 28;132(7):272-87.
  
- Giorgio A , Tarantino L, de Stefano G, et al . The echo-guided interstitial laser photocoagulation of malignant liver tumors. Radio Med 2000;99:264-269.
  
- Goldberg S, Gazelle G, Compton C. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation. Radiologic-pathologic correlation. Cancer 2000;1 ,vol 88, nº 11: 2452-2463.
  
- Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency Ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. AJR 2011;196:205-209 .
  
- Lencioni R , Allgaier H, Cioni D et al . Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : randomizad comparison of radiofrequency termal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228:235-240.
  
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early – Stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long term results of percutaneous image guided radiofrequency ablation. Radiology 2005;234:961-967.
  
- Liang HL, Yang CF, Pan HB , et al. Small hepatocellular carcinoma : safety and efficacy of single high dose percutaneous acetic acid injection for treatment. Radiology 2000;214:769-774.
  
- Liang P, Dong B, Yu X et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwawe ablation. Radiology 2005;235:299-307.
  
- Ling SM, Ling CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. Gastroenterology 2004;127:1714- 1723.
  
- Livraghi T , Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. Cancer 1992; 69:925-929.
  
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S , et al. Hepatocellular carcinoma : Radio-frequency ablation of medium and large lesions . Radiology 2000;214:761-768.

- Livraghi T, Goldberg N, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle G. Small hepatocellular carcinoma : treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation : complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451.
- Livraghi T, Meloni F, Di SM, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008 January;47(1):82-9.
- Llovet JM, Brú C , Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.*Semin Liver Dis* 19:329-339,1999
- Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.
- Ohashi I, Hanafusa K, Yoshida T. Small hepatocellular carcinoma: two phase dynamic incremental CT in detection and evaluation. *Radiology* 1993; 189:851-5
- Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;vol 27 n° 1 : 67-72.
- Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009 February;104(2):514-24.
- Pacella CM, Bizarri G,Magnolfi F et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma : results in 74 patients.*Radiology* 2001;221:712-720.
- Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009 June 1;27(16):2615-21
- Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178(6):592-599.
- Real MI, Bianchi L, Vilana R, Burrel M, Rimola J. Tratamiento percutáneo e Intrarterial del carcinoma hepatoceular . *Radiologia*. 2010 Sep-Oct;52(5):399-413.
- Rhim H, Dodd III G, Half G. Ultrasound -guided thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Ultrasound Quarterly* 1999;15,2:93-102.
- Rhim H, Yoon KH, Lee JM et al. Major complications after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors : spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123-136.
- Sala M, llovet JM , Vilana R, et al Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
- Shiina S et al . A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
- Sorensen SM , Mortensen FV, Nielsen DT . Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term Survival. *Acta Radiol* 2007;48:253-258.
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201-1209.

- Vilana R, Bruix J, Bru C, et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma . *Hepatology* 1992;16:353-357.

-Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, Garcia M, Sala M, Llovet JM, Bruix J, Bru C. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma ? . *Eur Radiol* 2006 Nov;16(11):2454-2462.

- Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al . Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser induced thermotherapy : experience with complications in 899 patients . *Radiology* 2002;225:367-377.

-Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, DodIII GD, Dorfman GS et al . American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of hepatic metastases from colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009;28:493-508.

- Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009 February;19(2):437-45.