

Ablación por radiofrecuencia de los tumores hepáticos primarios y secundarios

Isabelle Sharmashvili de Nieto,* María Santaolaya Cesteros**

RESUMEN

Introducción: Sólo del 10 a 20% de todos los pacientes con tumores hepáticos son candidatos a resección quirúrgica. La ablación por radiofrecuencia es una técnica de tratamiento térmico localizado, designado a producir destrucción tumoral a temperaturas que exceden los 50 °C. **Objetivo:** Evaluar la eficacia terapéutica y las complicaciones de la radiofrecuencia de forma prospectiva en los tumores hepáticos primarios y secundarios tratados en el Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid. **Material y métodos:** Estudiamos a 34 pacientes con tumores malignos hepáticos primarios y secundarios, no subsidiarios a intervención quirúrgica. Para ello, se determinaron: características clínicas, analíticas, pruebas de imagen, tipo de lesión, técnica empleada, estancia media hospitalaria, complicaciones y resultados a largo plazo. **Resultados:** Se estudiaron a 34 pacientes: 23 hombres y 11 mujeres, con una edad media de 71 años. Se excluyeron 3 por tamaño tumoral y por su proximidad a las estructuras vasculares. En total, se sometieron a radiofrecuencia 31 pacientes: 14 pacientes intervenidos (45.2%) fueron por laparotomía y 17 (54.8%) por vía percutánea. La complicación local más frecuente fue absceso hepático (19.4%). La estancia media hospitalaria fue mayor en pacientes laparotomizados con 22 días (mínimo 10 y máximo 34 días), y 3 días para pacientes en procedimiento percutáneo (mínimo 2 y máximo 4 días). **Conclusión:** La ablación por radiofrecuencia de las lesiones hepáticas es una técnica segura en pacientes con tumores hepáticos primarios y secundarios no resecables. Realizada de forma percutánea, se asocia con menor tasa de complicaciones, menor estancia hospitalaria y mejor calidad de vida a corto plazo.

Palabras clave: Ablación por radiofrecuencia, tumores hepáticos primarios y secundarios.

Nivel de evidencia: IV.

Radiofrequency ablation of primary and secondary liver tumors

ABSTRACT

Introduction: Only 10-20% of patients with liver tumors are candidates for surgical resection. Radiofrequency ablation is a localized thermal treatment causing the tumor cell destruction with the temperature exceeding 50 °C. **Objective:** To evaluate the efficacy of the radiofrequency treatment and its complications in primary and secondary hepatic tumors studied in a prospective way at the Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. **Material and methods:** We studied 34 patients not eligible for surgical treatment. We set the following variables: clinical characteristics, blood analysis, radiological Imaging, lesion type, the technique used, hospital stay, complications and the results on a long run. **Results:** Out of 34 patients 23 were male and 11 female with mean age of 71 years. 3 patients were dismissed because of the tumor size and its proximity to the vascular structures. In total 31 patients underwent the radiofrequency. Technique used: laparotomy in 14 patients and percutaneous 17. Most frequent local complication was liver abscess (19.4%). The mean hospital stay was longer in laparotomy patients: 22 days (minimum 10 and maximum 34 days) and 3 days in case of percutaneous technique (minimum 2 and maximum 4 days). **Conclusion:** Radiofrequency ablation for liver lesions is a safe technique for the patients with primary and secondary non surgically removable liver tumors. The percutaneous method is associated with fewer complications, shorter hospital stay and better life quality at a short run.

Key words: Radiofrequency ablation, primary and secondary liver tumor.

Level of evidence: IV.

www.medigraphic.org.mx

* Especialidad en Cirugía Mastológica, Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

** Medicina Preventiva. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Recibido para publicación: 17/08/2012. Aceptado: 08/07/2013.

Correspondencia: Dra. Isabelle Sharmashvili de Nieto

Abreviaturas:

CHC: Carcinoma hepatocelular

MH: Metástasis hepáticas

ECG: Electrocardiograma

RM: Resonancia magnética

TC: Tomografía computarizada

CEA: Antígeno carcinoembionario, por sus siglas en inglés

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático maligno primario más frecuente en adultos y es uno de los tumores sólidos más frecuentes en el mundo.¹ Su incidencia a nivel mundial oscila entre 500,000 y 1 millón de casos nuevos anuales, aunque con importantes variaciones regionales, siendo la prevalencia en España de 10.8 casos/100,000 habitantes.¹⁻³ Es más frecuente en el sexo masculino (4:1), suele presentarse entre la quinta y séptima década de la vida, y es el responsable directo de 10 millones de fallecimientos anuales (séptima causa de muerte por cáncer en hombres y novena en mujeres).⁴⁻⁶ Hasta un 80-90% de los CHC asientan sobre un hígado previamente cirrótico y se considera que el CHC es el responsable del 33% de las muertes en los pacientes con cirrosis.^{1-3,6,7} Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC son la hepatitis crónica por virus B y C y la cirrosis. Otros factores de riesgo incluyen a las enfermedades metabólicas hereditarias como la hemocromatosis y tirosinemia.^{6,8} Por otro lado, el hígado constituye la localización más frecuente de metástasis de origen gástrico, mamario, pero sobre todo colorrectal.^{7,8} Más del 50% de los pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa por carcinoma colorrectal desarrollarán enfermedad metastásica, no siendo infrecuente que el hígado sea el único lugar de metástasis.^{3,9} En el momento actual, la resección quirúrgica representa el único tratamiento potencialmente curativo en estos pacientes,^{6,8,10} y a los 5 años presentan unas tasas de supervivencia del 25-46%; su tiempo de supervivencia es de 25 a 40 meses.^{7,11}

Desafortunadamente, sólo el 10-20% de todos los pacientes con tumores hepáticos son candidatos a resección,^{11,12} debido a la afectación multifocal, proximidad del tumor con estructuras vasculares o biliares que impiden un margen de resección adecuado, reserva hepática insuficiente para tolerar la resección o existencia de contraindicaciones médicas a la cirugía hepática.⁷ Por ello, dada la ausencia de un tratamiento efectivo para la mayoría de los enfermos con CHC o metástasis hepáticas (MH), y las altas tasas de recurrencia tras la cirugía (60%-80%), se han desarrollado una serie de modalidades terapéuticas de ablación local que, empleadas normalmente de forma combinada, proporcionan resultados alentadores. Entre ellas se incluyen la alcoholización, la crioterapia, la radiofrecuencia y la ablación por láser o microondas.^{9,10} Las técnicas de ablación local no son una alternativa a la resección quirúrgica, que es

la que debe realizarse siempre que sea posible, pero pueden reducir la masa tumoral total y, en ocasiones, permitir la resección definitiva, servir como adyuvante a tratamientos convencionales o como método paliativo.^{2,9,10,13} En este trabajo, el objetivo era realizar análisis prospectivos en el tratamiento de los tumores hepáticos primarios y secundarios, atendidos en el Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid, evaluando así, la eficacia terapéutica y las complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos mediante un estudio observacional, longitudinal y prospectivo a una cohorte incipiente de 34 pacientes propuestos para radiofrecuencia de tumores hepáticos primarios y secundarios en la sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital de La Princesa de Madrid, entre los años 2001 a 2005. La decisión de realizar radiofrecuencia se acordó en sesión conjunta multidisciplinar entre los cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos y radiólogos.

Para el carcinoma hepatocelular, las pruebas de laboratorio solicitadas fueron: biometría hemática completa y pruebas de coagulación, química sanguínea completa incluyendo bilirrubina (total y directa), transaminasa oxalacética glutámica, transaminasa glutámico-pirúvica, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, albúmina y marcadores tumorales: alfafetoproteína, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax. Las pruebas de imagen se realizaron con vistas que determinaran la vascularización de la lesión, presencia de cápsula tumoral, presencia de nódulos asociados con el tumor principal, afectación de vasos hepáticos y presencia de metástasis abdominales extrahepáticas. La ecografía abdominal fue el primer método de imagen para la valoración. La tomografía computarizada (TC) abdominal helicoidal bi o trifásica se empleó para caracterizar las lesiones hepáticas descubiertas en la ecografía. La resonancia magnética (RM) abdominal fue usada para la caracterización de las lesiones indeterminadas con TC, búsqueda de otras lesiones satélites (si el paciente era candidato a cirugía), discordancia entre los anteriores métodos de imagen, pacientes alérgicos al yodo intravenoso y pacientes con insuficiencia renal.

La clasificación y estadificación se realizó de acuerdo con la clasificación pronóstica Barcelona (Barcelona Cancer Liver Clinic).⁴ Los criterios de inclusión fueron para los CHC cuando éstos se consideraron irresecables o inoperables, siempre que no abarcasen más del 30% del volumen hepático, que

fuesen lesiones accesibles a la sonda de radiofrecuencia, lesiones cuyo número sea menor de 4 cm y su tamaño menor de 6 cm de diámetro. Mientras que los criterios de exclusión para CHC fueron: alteraciones en los parámetros de la coagulación (tiempo de protrombina menor al 40% o número de plaquetas menor a 40,000/m³), trombosis portal, volumen tumoral superior al 30% del total hepático y hepatocarcinoma difuso.

Los criterios de inclusión para metástasis hepáticas fueron las mismas pruebas para la selección de dichos pacientes. Se incluyeron las siguientes metástasis hepáticas: metástasis hepáticas secundarias a tumores primarios conocidos o no y no susceptibles de tratamiento quirúrgico por dificultad técnica, tumor primario irresecable y enfermedad hepática avanzada con función hepática insuficiente. Los criterios de exclusión de metástasis hepáticas fueron aquellas alteraciones en los parámetros de la coagulación, volumen tumoral superior al 30% del total hepático, existencia de metástasis hepáticas múltiples y/o de gran tamaño o metástasis a distancia y tumor primario de gran tamaño no resecable.

Descripción de la técnica de ablación por radiofrecuencia

La radiofrecuencia se realizó de forma percutánea o por laparotomía. El criterio determinante fue la accesibilidad de los tumores existentes en la técnica percutánea; en caso contrario, se utilizaba laparotomía. En caso de que la técnica percutánea fuese igual que el abordaje abdominal, el procedimiento se realizó bajo anestesia general. A saber, bajo control eco-gráfico transabdominal se insertó una fina cánula en el centro del tumor, aplicando una corriente alterna de alta frecuencia (460 kHz) procedente de un generador. Las ondas de radiofrecuencia se administraron durante un tiempo medio de 10 minutos y, tras una pausa, se tiene que volver a repetir el procedimiento para asegurar la necrosis.

En caso de laparotomía siempre se utilizó la ecografía intraoperatoria. En nuestro centro no se realizó ninguna radiofrecuencia laparoscópica. El número de inserciones dependió del tamaño de la lesión y su forma, así como del tamaño de necrosis que produjo el instrumento empleado. Existen diferentes tipos de aparatos de radiofrecuencia, pero en nuestro centro se utilizaron dos tipos de dispositivos:

A) Le Veen Bastan Scientific system, Bastan Scientific Carparatian, Natick, MA, EUA. El sistema uti-

liza una cánula con varios electrodos desplegables (ganchos).

B) Cool-tip TM System Tyco Healthcare, Mansfield, MA, EUA. Contiene sondas/electrodos, con sofisticados sistemas que consiguen enfriamiento de la punta del electrodo hasta 20-25 °C con infusión de suero salino frío, lo que favorece el aumento de la conducción de corriente.

Valoración de la eficacia terapéutica

Para evaluar la respuesta a la terapia con radiofrecuencia y detectar las complicaciones recibidas, se llevó a cabo seguimiento por TC abdominal con contraste; en el primero fue en el cuarto y sexto mes. Ya que el tejido necrótico no realza tras la administración de contraste, se consideró como necrosis completa del tumor cuando no se demostraron focos de hipercaptación dentro del tumor o en su periferia. Las imágenes de hipercaptación en la zona de ablación por RF durante el periodo de postablación inmediato se consideraron como necrosis incompleta, y durante el seguimiento se consideraron como recidiva tumoral. Además, el seguimiento consistió en la determinación de marcadores tumorales (alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario [CEA], según los casos). Por último, se realizó el estudio descriptivo y se emplearon, para el análisis de variables cuantitativas, el promedio; y para las cualitativas se estimaron frecuencias y proporciones.

RESULTADOS

Características clínicas

De los 34 pacientes estudiados, 23 (67.7%) fueron hombres y 11 (32.3%) mujeres, con una edad media de 74 años (mínima 46 y máxima 83 años). Se desestimaron 3 pacientes para radiofrecuencia: 2 por el gran tamaño, quienes fueron sometidos a quimioterapia, y el tercero tras el hallazgo en la laparotomía de invasión de estructuras vasculares. En total se sometieron a 31 pacientes a radiofrecuencia.

Pruebas de laboratorio

En todos los pacientes se observó ligero descenso de hemoglobina tras el procedimiento (0.5 puntos de media), pero sólo un paciente requirió transfusión de concentrados de hematíes por sangrado importante que se solucionó de forma conservadora.

Se objetivó un aumento de enzimas hepáticas en todos los pacientes sometidos a radiofrecuencia, que se normalizó durante el seguimiento. En pacientes con ablación completa radiológica, los marcadores tumorales postablación disminuyeron o se normalizaron, aunque persistieron en 5 pacientes con CHC y en 2 con metástasis hepática (MH) en el periodo inmediato a la radiofrecuencia.

Técnicas de imagen

La prueba de imagen de elección fue la TC toracoabdominal que se realizó en el 100% de los pacientes. La RM se llevó a cabo en 6 pacientes para caracterizar las lesiones indeterminadas por TC o con alergia a contraste yodado. Después del procedimiento, se realizó TC abdominal en 31 (100%) pacientes y RM en 4 (1.3 %) pacientes. En todas las pruebas de imagen se produjo aumento de tamaño y cambio de densidad que se asoció a necrosis completa producida por el procedimiento en 25 pacientes, y absceso hepático en 6 casos.

Características de las lesiones

Se realizó radiofrecuencia en un total de 65 lesiones, cuyo tamaño osciló entre 0.8 y 5.2 cm. Los segmentos hepáticos más afectados por la lesión fueron los IV, VI y VII. Del total de lesiones (86.1 %), 56 se trataron con éxito con una sesión de radiofrecuencia y 9 (13.9%) se sometieron a varias sesiones por necrosis incompleta.

Técnica de abordaje

La estancia media hospitalaria global fue de 13.5 días, siendo mayor en el grupo de pacientes sometidos a laparotomía con una media de 22 días (mínimo 10 y máximo 34 días), que en pacientes con abordaje percutáneo, con una media de 3 días (mínimo 2 y máximo 4 días).

Complicaciones y mortalidad: La complicación local más frecuente fue la infección de la necrosis en forma de absceso hepático: 4 (12.9%) pacientes en el grupo de laparotomía y 2 (6.4%) en caso de abordaje percutáneo. Otras complicaciones se muestran en el cuadro I.

Resultados a largo plazo

El seguimiento medio fue de 24 meses (mínimo 5 y máximo 56 meses). Siete (22.5%) pacientes presenta-

ron recidiva tumoral local (4 CHC/3 MH), 4 (12.9%) desarrollaron nuevo tumor, 9 (29%) fallecieron por enfermedad avanzada, 3 (9.67%) estuvieron en cuidados paliativos por enfermedad terminal y 8 (25.8%) se encontraron asintomáticos sin nuevas lesiones hepáticas.

DISCUSIÓN

La ablación por radiofrecuencia es una técnica de tratamiento térmico localizado, designado a producir destrucción tumoral a temperaturas que exceden los 50 °C. La vibración iónica por fricción provoca un incremento de la temperatura en los tejidos que rodean el electrodo y origina muerte celular por necrosis de coagulación.¹⁰ En términos generales, está indicada para tratar neoplasias hepáticas malignas irresecables primarias o metastásicas sin evidencia clínica, radiológica ni intraoperatoria de enfermedad extrahepática.¹⁰⁻¹² Las contraindicaciones al tratamiento incluyen: existencia de metástasis extrahepáticas, ascitis refractaria, invasión vascular por el tumor, existencia de otro tumor maligno, cirrosis C de Child, evidencia de infección activa e insuficiencia renal.

En nuestro estudio, sometimos a radiofrecuencia a 31 pacientes: 14 (45.2%) se abordaron por laparotomía y 17 (54.8%) por vía percutánea. En total, se produjo ablación de 65 lesiones hepáticas: 56 (86.1%) lesiones se trataron con éxito con una sola sesión de radiofrecuencia, las 9 (13.9%) restantes se sometieron a varias sesiones por necrosis incompleta y 4 pacientes (9 lesiones) se sometieron a múltiples sesiones de ablación por radiofrecuencia a lo largo de seguimiento por recidiva tumoral. El procedimiento percutáneo generó menor estancia hospitalaria y complicaciones, mientras que por la laparotomía aumentó sustancialmente la estancia hospitalaria. Los pacientes sometidos a cirugía abierta tuvieron un mayor número de ablaciones con múltiples lesiones inaccesibles por vía percutánea.

El principal objetivo del seguimiento después de la ablación es detectar la recurrencia del tumor lo más

Cuadro I. Complicaciones y efectos secundarios de la radiofrecuencia.

| Tipo de complicación | Total n (%) | Laparotomía n (%) | Vía percutánea n (%) |
|-----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| Absceso hepático | 6 (19.4) | 4 (12.9) | 2 (6.4) |
| Hemorragia hepática | 1 (3.3) | 0 | 1 (3.3) |
| Síndrome postablación | 10 (32.3) | 6 (60) | 4 (40) |

tempranamente posible para instituir el tratamiento apropiado en cada caso, dado que el ultrasonido infravalora el verdadero tamaño de la lesión histopatológica, la TC helicoidal es el método de elección para evaluar a los pacientes tratados con radiofrecuencia. Aunque diversos autores realizan TC poco tiempo después de la ablación para valorar si ésta ha sido completa, ya que con ello pueden identificar las posibles complicaciones, lo adecuado es siempre realizarla al mes del tratamiento cuando ya se ha resuelto la hiperemia causada por la radiofrecuencia. Nosotros realizamos TC al mes de la radiofrecuencia y en caso de dudas o imágenes mal definidas se utilizó la RM; si no existía evidencia de tumor residual, se repitió la prueba cada tres meses.

Se sometieron a radiofrecuencia 4 pacientes con un total de 9 lesiones por recurrencia tumoral, inmediatamente después de la ablación se elevaron las transaminasas de dos a tres veces sobre su nivel normal y en la mayoría se normalizaron a los 7. Los marcadores tumorales, la alfafetoproteína y CEA estaban elevados en el 85% de los enfermos con CHC y metástasis de origen colorrectal, antes de la radiofrecuencia. En el 72% de los pacientes al mes, sus valores se normalizan; en caso contrario, suelen desarrollarse nuevas metástasis clínicamente detectables en otro lugar del hígado o en zonas distantes.

En general, la radiofrecuencia se considera una técnica segura, con una baja tasa de complicaciones (de 0 a 12.7%) y una tasa de mortalidad del 0 al 1%.^{10,12} En un 25% de los casos aparece un síndrome postablación retardado que comienza a los 3 ó 5 días con síntomas catarrales (fiebre y mal estado general), y dura poco más de una semana.^{10,13} Si la fiebre excede los 38.8 °C debe valorarse la posibilidad de sepsis. En nuestro grupo, 10 pacientes (32.3%) presentaron síndrome postablacional que se resolvió de forma conservadora. Como complicaciones secundarias al procedimiento se han descrito al absceso hepático, la hemorragia intraperitoneal e intrahepática, el hematoma subcapsular, el neumotórax, el derrame pleural, la hemobilia y las quemaduras cutáneas.

En nuestro estudio, de los pacientes sometidos a radiofrecuencia, 6 (19.4%) presentaron absceso hepático, 4 (12.9%) de ellos pertenecían al grupo tratado por radiofrecuencia vía laparotomía y 2 (6.4%) al grupo tratado por vía percutánea. Entre otras complicaciones destacamos sólo un caso de hemorragia hepática en un paciente sometido a radiofrecuencia vía percutánea que se resolvió con tratamiento conservador.

Evaluación de la eficacia de la radiofrecuencia

El análisis de los resultados clínicos de la radiofrecuencia para las neoplasias hepáticas malignas fue muy variable debido a que se incluyeron tumores primarios y metastásicos y se emplearon distintos equipos y técnicas de ablación. Asimismo, se ha combinado a la radiofrecuencia con otras medidas terapéuticas como: resección, quimioterapia y otras técnicas de ablación local.

Tasas de recurrencia local

La tasa de recurrencia local oscila entre 1.8 y 49%¹⁰ y varía según las diferencias en el tipo de tumor (CHC-MH) y la duración del seguimiento. La mayor parte de las recurrencias son nuevas lesiones en otras zonas del hígado, por lo que no representaría un fallo de la técnica, sino una consecuencia del curso natural de la enfermedad. En nuestro estudio durante el seguimiento de 24 meses, se observó recurrencia local en 7 pacientes (22.5%) y 4 (13%) desarrollaron nuevo tumor.

Respecto a los factores de riesgo que inciden en la recurrencia local, algunos estudios demuestran que en pacientes con CHC, el riesgo de recurrencia es mayor cuando existen más de dos nódulos, infección por virus C, mayor tamaño de la lesión (4.1 *versus* 2.8 cm) y la invasión vascular. Los factores que no se asocian con recurrencia son el número de lesiones, ablación de metástasis colorrectales y el tipo de abordaje.

Tasas de supervivencia

La radiofrecuencia es una modalidad de tratamiento relativamente nueva, los datos en la literatura son preliminares con seguimientos cortos. En nuestro estudio de los 31 pacientes sometidos a radiofrecuencia, 22 siguen vivos: 8 (25.8%) se encuentran asintomáticos y sin nuevas lesiones, 3 (9.67%) están en cuidados paliativos por enfermedad terminal, 4 (12.9%) desarrollaron nuevo tumor y 7 (22.5%) presentaron recidiva tumoral. En caso de haber buena función hepática y accesibilidad de lesiones, dichos pacientes se sometieron a nuevas ablaciones u otros tratamientos multidisciplinarios.

CONCLUSIONES

En conclusión, la resección quirúrgica debe ser la primera opción de tratamiento para los pacientes con

tumores hepáticos malignos primarios y metastásicos. Sin embargo, sólo una minoría son candidatos a resección. La radiofrecuencia es un método seguro y altamente efectivo para alcanzar el control local en enfermos no candidatos a cirugía con una baja tasa de morbilidad. Es improbable que la ablación por radiofrecuencia de la enfermedad hepática irresecable sea curativa para la mayoría de los pacientes, pero un grupo bien seleccionado de ellos puede alcanzar supervivencias prolongadas. Se necesitan aún más estudios controlados para determinar las tasas de supervivencia a largo plazo y estudios prospectivos para valorar la seguridad y eficacia de todos los procedimientos. Las mejoras en los equipos de radiofrecuencia para tratar lesiones mayores y un planteamiento de actuación multimodal más agresivo permitirá mejorar la supervivencia global de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol.* 2003; 38: S136-S149.
2. Callejo Velasco D, Guerra RM, Blasco AJA. Revisión sistemática y análisis costo-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPS. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/8.
3. Fuster-Obreón J, Charco-Torra R, García-Valdecasas SJC. Tumores primarios del hígado. En: Parrilla Parido P, Jaurrieta ME, Moreno Azcoitia M, eds. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Médica Panamericana; 2005: 490-4.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35: 519-24.
5. Romeo R, Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma. *Toxicology.* 2002; 181-182: 39-42.
6. Cabassa P, Donato F, Simeone F, Grazioli L, Romanini L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: S316-21.
7. Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2003; 47: 13-27.
8. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC 3rd, Kliewer MA, Fine JP, Lee FT Jr. Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: S306-10.
9. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006; 141: 460-7.
10. Iannitti DA, Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Murphy B. Hepatic radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2002; 137: 422-427.
11. Parikh AA, Curley SA, Fomage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol.* 2002; 29: 168-82.
12. Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, Maddern G, Berry DP. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 2150-64.
13. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* 2002; 26: 985-90.