

Trattamento del carcinoma epatocellulare mediante ablazione termica indotta da radiofrequenza

Il carcinoma epatocellulare (HCC) costituisce un crescente problema sanitario in tutto il mondo. Allo stato dei fatti, solo il 20-30% di tutti i pazienti con HCC può essere sottoposto a trattamento chirurgico, a causa sia delle comorbidità esistenti sia della molteplicità delle lesioni. Negli ultimi anni è emersa una nuova tecnica minimamente invasiva, la ablazione termica mediante radiofrequenza. Analogamente ad altre tecniche di ablazione, la strategia di trattamento dipende da numerosi fattori, incluso lo stato clinico del paziente, lo stadio della lesione neoplastica e della cirrosi. In questo articolo passiamo in rassegna sia i risultati ottenuti in oltre 10 anni di impiego della tecnica sia i dati ottenuti da altri gruppi di studio in tutto il mondo.

Treatment of hepatocellular carcinoma with radio-frequency thermal ablation (RFTA)

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a growing health concern throughout the world. As things stand at the moment, only 20-30% of all patients with HCC are operable both due to concomitant diseases and the multiplicity of the lesions. In the last few years a new minimally invasive technique has emerged: radio-frequency thermal ablation. Like other ablation techniques, the treatment strategy depends on several factors, including the clinical condition of the patient and the stage of the neoplastic injury and cirrhosis. In this article, we review both the results we have obtained in over 10 years of using the technique along with data from other study groups throughout the world.

Rossi S, Garbagnati F, Rosa L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with radio-frequency thermal ablation (RFTA). *Trends Med* 2003; 3(2):135-145.

© 2003 Pharma Project Group srl

Sandro Rossi¹, Francesco Garbagnati², Laura Rosa¹, Andrea Azzaretti³, Valentina Ravetta¹, Pietro Quaretti³, Alberto Dei Cas⁴, Lorenzo Minoli⁴

1. U.O. Epatologia ed Ecografia Interventistica, Policlinico S. Matteo IRCCS, Pavia, Italia

2. Dipartimento di Radiologia, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

3. Dipartimento di Radiologia, Policlinico S. Matteo IRCCS, Pavia, Italia

4. Clinica Malattie Infettive, Policlinico S. Matteo IRCCS, Pavia, Italia

Key words:

**liver neoplasms
liver neoplasms, therapy
radiofrequency (RF) ablation**

 **Sandro Rossi**

U.O. Epatologia ed Ecografia Interventistica - Policlinico "S. Matteo"
P.le Golgi, 1 - 27100, Pavia
Tel. +39 0382-501521
e-mail: s.rossi@smatteo.pv.it

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è uno dei tumori più comuni nel mondo^{1,2}, ed insorge in pazienti con cirrosi epatica in più dell'80% dei casi³. La prognosi dei pazienti con HCC associato a cirrosi è infausta ed il trattamento del tumore è difficoltoso.

La resezione chirurgica permette l'asportazione del nodulo di HCC e può prolungare la sopravvivenza. Tuttavia, nonostante il miglioramento delle tecniche di imaging spesso consente di effettuare una diagnosi precoce di HCC, solo meno del 15% dei pazienti è candidato ad una resezione epatica potenzialmente curativa⁴. Inoltre, la resezione comporta un rischio significativo di insufficienza epatica e la recidiva nel post-intervento

è un evento molto comune⁵. Il trapianto di fegato è stato proposto come terapia ideale per il trattamento dell'HCC in quanto permette di curare contemporaneamente l'HCC e la sottostante cirrosi, tuttavia il suo utilizzo è limitato dalle controindicazioni correlate all'età del paziente al momento della diagnosi e dalla carenza di organi da trapiantare. Inoltre, solo i pazienti con forme iniziali di HCC traggono beneficio da questo tipo di trattamento, mostrando successivamente una buona sopravvivenza. La chemioterapia sistemica e la radioterapia si sono dimostrate inefficaci^{6,7}.

Per tali ragioni numerose terapie non chirurgiche, minimamente invasive, sono state proposte per il

trattamento dell'HCC. Queste includono la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)⁸, l'iniezione percutanea di etanolo (PEIT)⁹, e le tecniche di ablazione termica come la laserterapia¹⁰, le microonde¹¹ e la radiofrequenza (RFTA)¹². Di queste ultime la RFTA è la più promettente.

Questo articolo vuole essere una revisione degli studi clinici e sperimentali che utilizzano la RFTA per il trattamento dell'HCC.

Background

Nei primi anni '90 due gruppi indipendenti di ricercatori hanno studiato la possibilità di creare delle lesioni termiche nel tessuto epatico di maiale utilizzando sistemi a radiofrequenza (RF) che includono un generatore, un ago-elettrodo attivo e un elettrodo passivo (a placca). Essi hanno chiaramente dimostrato che una ben definita area di necrosi, di forma e grandezza riproducibili, può essere ottenuta nelle porzioni di tessuto che aderiscono alla punta non isolata dell'elettrodo attivo^{13,14}. Pertanto, il *goal* della RFTA è l'ablazione del tessuto tumorale per mezzo del calore che si genera quando l'energia a RF viene erogata al tessuto stesso dalla punta non isolata dell'elettrodo.

Principi fisici

Quando l'energia a RF viene erogata ad un tessuto, genera un campo elettrico a corrente alternata che produce un'agitazione ionica nel tessuto aderente all'elettrodo. Tale agitazione ionica o "*ionic fiction*" genera calore. Il calore così prodotto si distribuisce per conduzione al tessuto circostante¹⁵. Perciò, l'elettrodo non genera calore ma diventa caldo assumendolo per con-

duzione dal tessuto circostante¹⁵. La distribuzione del calore nel tessuto attorno alla punta dell'elettrodo crea delle isoterme di temperatura che diminuiscono con l'aumentare della distanza dall'elettrodo. Temperature superiori a 50°C inducono la morte cellulare¹⁶. Così, il tessuto situato tra la punta dell'elettrodo e l'isoterma dei 50° diventa necrotico ed appare macroscopicamente come una "*lesione termica*", che è un'area di necrosi coagulativa che evolve in fibrosi^{13,14}. Le dimensioni finali della lesione termica dipendono dal calore totale generato nel tessuto, dalla conducibilità termica del tessuto stesso e dal calore disperso per convezione attraverso il flusso ematico presente nel tessuto. Il calore prodotto dipende dalla potenza erogata, dal tempo di esposizione, dalla grandezza della superficie attiva dell'elettrodo e dall'impedenza tessutale¹³⁻¹⁶. Chiaramente, il volume della lesione termica può essere aumentato incrementando la potenza erogata, il tempo di esposizione e la superficie attiva dell'elettrodo. L'impedenza riflette il grado di idratazione tessutale: alti valori di impedenza sono presenti nei tessuti disidratati, bassi valori in quelli ben idratati¹⁷. L'idratazione a sua volta riflette la quantità di ioni presenti nel tessuto. Durante la RFTA gli ioni vengono rapidamente distrutti ed il tessuto si disidrata, andando incontro a carbonizzazione e ad un incremento dei valori di impedenza, che non consente l'ulteriore erogazione di energia^{15,16}.

Innovazioni tecnologiche

Nei primi trials clinici era necessaria l'inserzione ripetuta dell'elettrodo anche per distrugge-

re noduli di HCC con diametro inferiore a 3,0 cm, a causa delle piccole dimensioni della lesione termica creata ad ogni attivazione del sistema a RF^{18,19}. L'attenzione generale è stata perciò focalizzata ad aumentare il volume della lesione termica al fine di ridurre il numero di inserzioni dell'elettrodo necessarie e di conseguenza semplificare la procedura.

Le esperienze preliminari con la tecnica bipolare, che prevedeva l'inserzione nel nodulo neoplastico di elettrodi multipli, e quella con la perfusione del tessuto attorno alla punta dell'ago-elettrodo con soluzione salina iniettata attraverso l'elettrodo stesso, sono state abbandonate, la prima per difficoltà tecniche e la seconda a causa dell'imprevedibilità della forma e della dimensione della lesione termica creata^{20,21}. Nel frattempo, gli sforzi dell'industria hanno ottimizzato la produzione di calore nel tessuto, sia incrementando la potenza dei generatori a RF sia modificando gli elettrodi per consentire l'erogazione di un'elevata quantità di energia al tessuto. Tale erogazione è divenuta possibile aumentando la superficie attiva dell'ago-elettrodo facendo uscire dalla sua punta degli elettrodi attivi (ago espandibile)²² oppure utilizzando aghi-elettrodo al cui interno circola della soluzione fisiologica (ago raffreddato)²³⁻²⁶. Con gli aghi-elettrodo espandibili è possibile la liberazione di una grande quantità di energia poiché i fenomeni di carbonizzazione vengono ritardati grazie al fatto che il volume di tessuto che deve essere disidratato è più grande. Con l'ago-elettrodo raffreddato lo stesso risultato viene raggiunto impedendo che la temperatura nel tessuto che aderisce alla punta dell'ago-elettrodo rag-

giunga temperature superiori a 90°C. La dissipazione di calore a livello della punta dell'elettrodo impedisce la carbonizzazione tessutale e quindi consente di mantenere valori di impedenza che permettono di erogare una grande quantità di energia a RF. Utilizzando entrambi questi tipi di ago-elettrodo è stato possibile ottenere lesioni termiche con un diametro pari a circa 3,0 cm con un conseguente aumento esponenziale del volume. Ciò permette di trattare noduli di HCC con diametro pari a 3,0 cm in una singola sessione^{22,26}. Infine, con l'utilizzo di elettrodi multipli riuniti in cluster, di aghi-elettrodo raffreddati, o di aghi-elettrodo espandibili di maggior diametro ora si possono ottenere, ad ogni attivazione del sistema, lesioni termiche con un diametro di circa 4,0 cm²⁷.

Un importante incremento del diametro delle lesioni termiche è stato ottenuto riducendo la dissipazione di calore per convezione, eliminando il flusso ematico tessutale durante la procedura di RF²⁸⁻³⁰. Infatti è noto che le lesioni termiche ottenute *in vitro* sono più grandi di quelle ottenute *in vivo* a causa della vascolarizzazione. Di conseguenza, la riduzione o l'eliminazione di flusso sanguigno durante la procedura di RFTA ha permesso di aumentare notevolmente il volume della lesione termica²⁸⁻³⁰. Dal momento che gli HCC sono vascolarizzati quasi esclusivamente da vasi provenienti dall'arteria epatica³⁰, è stata eseguita la RFTA in noduli di HCC dopo interruzione del flusso arterioso mediante occlusione dell'arteria epatica con un catetere a palloncino o delle arterie afferenti con particelle di gelfoam. Questa procedura ha portato alla formazione di lesioni termiche maggiori anche di

quelle che ci si sarebbe aspettato in base agli studi sperimentali ed ha permesso di trattare, in una singola sessione, noduli di HCC di diametro superiore a 6,0 cm³¹. L'inaspettato diametro delle lesioni termiche potrebbe essere spiegato da modificazioni della conducibilità che intervengono nel tessuto neoplastico in seguito alle improvvise modificazioni emodinamiche, in aggiunta all'assenza di dissipazione di calore per convezione. Questa ipotesi è supportata dal fatto che, durante la procedura a RF dopo occlusione del flusso arterioso, i valori medi di impedenza rilevati nel sistema sono significativamente più bassi di quelli rilevati in assenza dell'occlusione del flusso sanguigno arterioso o di quelli osservati nel maiale in vivo con o senza occlusione del flusso sanguigno. Bassi valori di impedenza durante la procedura a RF possono spiegare le inaspettate dimensioni della lesione termica poiché sono stati rilevati nel fegato di maiale quando la RFTA è stata eseguita dopo occlusione subtotale delle vene epatiche, responsabile di stasi vascolare e iperidratazione tessutale²⁹. Tuttavia, l'esatto meccanismo che determina tali risultati necessita di ulteriori ricerche.

Strumentazione e tecnica

Gli apparecchi a RF disponibili in commercio sono numerosi ed includono un generatore a RF, un elettrodo attivo ed un elettrodo dispersivo. Essi differiscono l'uno dall'altro per la potenza erogata, per la forma dell'ago-elettrodo e per il sistema di controllo della lesione termica. Generalmente, tali apparecchi utilizzano aghi-elettrodo espandibili, raffreddati o entrambi.

Quelli prodotti dalla RITA Medical system (Mountain View, CA) e dalla Radiotherapeutics (Mountain View, CA) usano aghi-elettrodo espandibili, quelli prodotti dalla Radionics (Burlington, MA) aghi-elettrodo raffreddati e quelli prodotti dall'Invatec (Concesio, Italy) entrambi.

Il sistema RITA include un generatore con una frequenza di 460 KHz, che eroga una potenza di 50-150 W, ed ha differenti display che indicano le temperature raggiunte alla punta dell'ago-elettrodo, i valori di impedenza tessutale e la durata della procedura. Gli aghi-elettrodo hanno un calibro di 14 o 15 G, una lunghezza di 15 o 25 cm, sono isolati con un rivestimento in plastica dello spessore di 0,1 mm per tutta la loro lunghezza eccetto che sulla punta attiva che è lunga 1,0 cm. Con un movimento manuale, agendo sul meccanismo di controllo situato sul manico dell'ago-elettrodo, si possono far fuoriuscire o re-trarre dalla sua punta da quattro a nove elettrodi attivi di calibro inferiore (hooks). Il diametro massimo degli elettrodi fuoriusciti varia da 3,0 a 5,0 cm. Quattro degli hooks contengono un termistore alla loro estremità distale per monitorizzare la temperatura nel tessuto circostante. La procedura consiste nell'inserire la punta dell'ago-elettrodo nel nodulo tumorale e far fuoriuscire gli hooks. A questo punto il generatore di RF può essere attivato. I parametri utilizzati per predire il buon esito della termolesione sono le temperature misurate dai termistori durante la procedura. Sulla base di studi sperimentali si presume che la lesione termica prevista venga creata quando temperature comprese tra 90°C e 115°C sono state mantenute

per 8-12 minuti per gli aghi-elettrodo con 4-5 hooks e 25 minuti per quelli con 7-9 hooks²².

Il sistema Radiotherapeutic include un generatore di RF con un frequenza di 480 KHz, che eroga una potenza di 100 W e possiede differenti display che indicano la potenza erogata, il valore dell'impedenza tissutale e la durata della procedura. Gli elettrodi attivi hanno un calibro di 14 G, una lunghezza di 15 o 25 cm, sono isolati con un rivestimento di plastica dello spessore di 0,1 mm per tutta la loro lunghezza eccetto che sulla punta che è lunga 1,0 mm. Con un movimento manuale, agendo sul meccanismo di controllo situato sul manico dell'ago-elettrodo, si possono far fuoriuscire o re-trarre dalla punta dieci elettrodi di calibro inferiore. Il diametro massimo di fuoriuscita degli hooks varia da 2,0 a 3,5 cm. La procedura di termoablazione è simile a quella sovradescritta, ma il parametro considerato per predire la buona riuscita della termolesione è il valore di impedenza raggiunto dal sistema durante la procedura. Sulla base di studi sperimentali si presume che la lesione termica prevista sia stata ottenuta quando nel sistema si raggiungono valori di impedenza che non consentono ulteriori erogazioni di energia. Questo significa che il tessuto attorno alla punta dell'ago-elettrodo è completamente disidratato e quindi necrotico³².

Il sistema della Radionics include un generatore di RF con una frequenza di 480 KHz, eroga una potenza di 200 W, e possiede differenti display che indicano la potenza erogata, il valore dell'impedenza tissutale, le temperature misurate sulla punta dell'ago-elettrodo e la durata della procedura. Il sistema è dotato di una pompa peristaltica

per perfondere gli aghi-elettrodo durante la RFTA e di due tipi di elettrodi. Uno di questi ha un calibro di 17 G, è lungo 15 o 25 cm, è isolato con un rivestimento di plastica dello spessore di 0,1 mm per tutta la sua lunghezza eccetto che sulla punta che può essere lunga da 2 a 3,0 cm. Tale punta contiene un termistore per registrare la temperatura nel tessuto circostante. La struttura dell'elettrodo è composta da due canali interni per permettere di perfondere l'ago con soluzione fisiologica durante la procedura. Il secondo elettrodo è composto di tre elettrodi simili a quello sovradescritto fissati assieme parallelamente in una configurazione a triangolo e con un manico comune. La procedura di termoablazione è simile a quella già descritta, ma il parametro utilizzato per valutare la buona riuscita della termolesione è rappresentato dalla quantità massima di energia erogabile in un tempo prefissato (12 minuti). Perché ciò avvenga, il generatore diminuisce automaticamente la potenza erogata di 10 W quando l'impedenza aumenta di 20 Ohms rispetto al valore basale²²⁻²⁵.

Il sistema della Invatec include un generatore di RF con una frequenza di 460 KHz, eroga una potenza di 100 W e possiede differenti display che indicano la potenza erogata, il valore dell'impedenza tissutale, le temperature raggiunte attorno alla punta dell'elettrodo e la durata della procedura. Il sistema è dotato di una pompa peristaltica per perfondere gli elettrodi durante la RFTA e di due tipi di elettrodo. Il primo è un ago-elettrodo espandibile con un calibro di 14 G, lungo 25 cm, isolato con un rivestimento di plastica dello spessore di 0,1 mm per tutta la sua lunghezza eccetto che sulla

punta che è lunga 1,0 cm, dalla quale fuoriescono quattro elettrodi di calibro inferiore. Questi ultimi si possono far fuoriuscire o re-trarre con un movimento manuale, agendo sul meccanismo di controllo graduato situato sul manico dell'ago-elettrodo. Il massimo diametro di fuoriuscita degli uncini è di 2,2 cm. L'ago-elettrodo è dotato anche di un termistore indipendente che fuoriesce dalla punta dell'ago-elettrodo ed è isolato con un materiale plastico eccetto che sulla punta. Tale termistore permette di registrare, durante la RFTA, la temperatura ad una distanza di 2,0 cm dall'ago-elettrodo. Il secondo è un catetere con ago-elettrodo raffreddato, ha un calibro di 2,8 mm, ed è montato su un catetere a quattro lumi. L'elettrodo attivo è una struttura cilindrica, lunga 2,5-3,0-3,5 cm, con un cavo centrale ed un sistema interno per il ricircolo di fluidi. Due dei lumi del catetere sono connessi con il sistema di ricircolo interno che consente il raffreddamento dell'ago-elettrodo. Un altro lume è utilizzato per il passaggio di un termistore indipendente simile a quello sovradescritto per l'ago-elettrodo espandibile che viene manovrato per mezzo di un meccanismo di controllo graduato situato sul manico del catetere. Il quarto lume serve per il passaggio di un filo guida o di un mandrino che esce dalla punta del catetere. Il catetere è dotato di altri due termistori situati sull'elettrodo attivo. L'inserzione dell'elettrodo a catetere nel tumore richiede l'utilizzo della tecnica di Seldinger. I parametri utilizzati per valutare la buona riuscita della termolesione sono le temperature raggiunte durante la RFTA sul termistore indipendente. Sulla base di studi sperimentali

si presume che la lesione termica prevista sia stata ottenuta quando la temperatura sul termistore indipendente supera i 70°C per almeno 2 minuti (dati personali non pubblicati).

Tecnica

Nel nostro Reparto, utilizziamo sia aghi-elettrodo espandibili che cateteri raffreddati. La procedura è generalmente eseguita in pazienti dopo una notte di ricovero. Non viene eseguita né l'anestesia generale né la sedazione. All'inizio della procedura l'elettrodo passivo viene applicato sul dorso del paziente e connesso al generatore di RF per chiudere il circuito elettrico. Viene quindi praticata l'anestesia locale con 10 mL di lidocaina all'1% che viene iniettata dalla cute fino al peritoneo lungo la linea predeterminata di inserzione dell'ago. La cute viene incisa con un piccolo bisturi per faci-

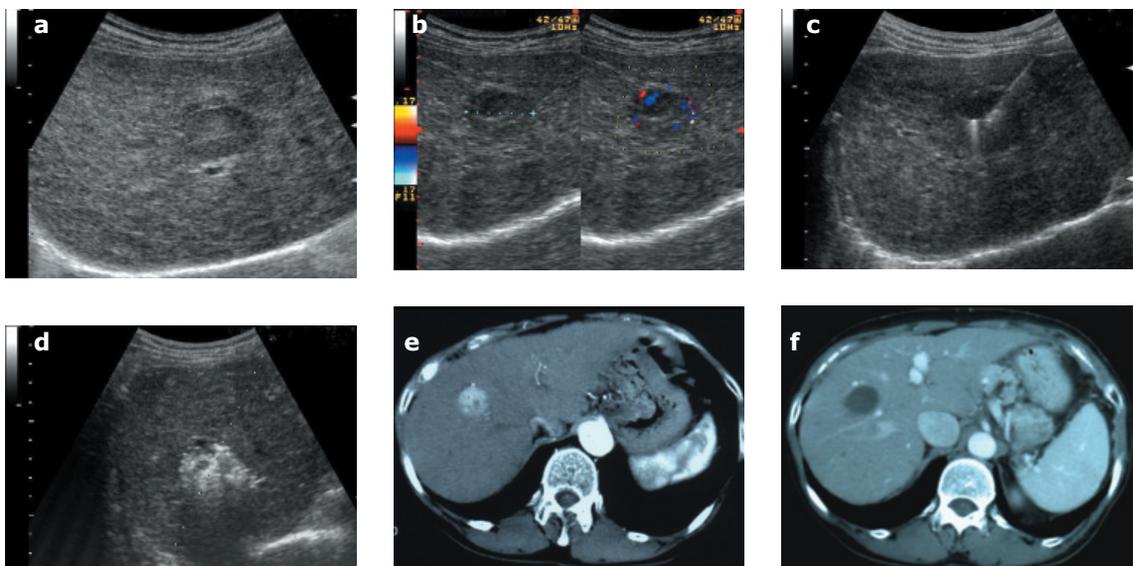
litare il passaggio della punta dell'ago-elettrodo che viene inserita nel nodulo di HCC sotto guida ultrasonografica (US). Gli hooks vengono quindi esposti (figura 1).

Il generatore di RF viene attivato dopo averlo impostato per un'erogazione di energia tale da mantenere una temperatura di 90-115°C sugli uncini per 8-20 minuti o per mantenere una temperatura maggiore di 70°C sul termistore indipendente per almeno 2 minuti. Dopo che la prima lesione termica è stata creata gli hooks vengono retratti e l'ago-elettrodo viene retratto di un 1,0 cm lungo il suo asse maggiore; gli hooks vengono nuovamente fatti uscire e il generatore a RF riattivato. Al termine della procedura gli hooks vengono retratti e viene estratto l'elettrodo con il generatore ancora attivo in modo da cauterizzare il tragitto dell'ago, diminu-

re il rischio di sanguinamento ed evitare il seeding. Talvolta, in base al diametro del nodulo, alla sua posizione o alla collaborazione del paziente, il posizionamento dell'elettrodo nel nodulo di HCC può non essere perfetto. In questo caso vengono eseguite due o tre inserzioni, sempre utilizzando la tecnica sovradescritta.

Per noduli di HCC con diametro maggiore di 3,5 cm, la RFTA viene eseguita durante l'occlusione dei vasi afferenti al tumore. Viene eseguita un'angiografia epatica selettiva utilizzando un'angiografo digitale che consente la valutazione dell'arteria/ e afferente/i al tumore e della pervietà della vena porta. Successivamente viene inserito un filo guida fino all'arteria epatica propria ed il catetere da 5,0 F viene sostituito con uno da 7,0 F con un palloncino occlusivo sulla punta di diametro pari a

Figura 1. a) L'US mostra un HCC ipoecogeno centroepatico. b) L'US color Doppler mostra segnali vascolari intra- e perinodulari. c) L'ago-elettrodo (RITA) è stato inserito nella parte più profonda del nodulo di HCC e gli elettrodi retraibili sono stati esposti. d) Alla fine della procedura è visibile un'area iperecogena che riproduce la forma dell'HCC. e) Alla TC spirale eseguita prima del trattamento il nodulo di HCC appare come una formazione iperdensa in fase arteriosa precoce. f) La TC spirale effettuata dopo la procedura di RFTA mostra un'area priva di enhancement nella sede dell'HCC trattato.



11,5 mm (Medi-tech 7F; Medi-tech-Boston Scientific Corporation, Watertown; MA). Il palloncino viene gonfiato fino ad ottenere l'occlusione dell'arteria epatica e la RFTA viene eseguita come sopra descritto. Per un nodulo di HCC di diametro pari a 5,0 cm vengono create da tre a cinque lesioni termiche con un'unica inserzione dell'ago-elettrodo al centro del nodulo utilizzando la tecnica di "pull-back". Alla fine della procedura l'ago-elettrodo viene estratto ed il pallone occlusivo sgonfiato. Il risultato ottenuto può essere valutato immediatamente ripetendo l'esame angiografico.

Per noduli di HCC di diametro maggiore di 5,0 cm, per quelli con arterie afferenti multiple, o quando l'occlusione arteriosa dell'HCC non può essere ottenuta tramite il catetere a palloncino (es. varianti anatomiche vascolari, decorso irregolare o stenosi dell'arteria epatica), l'occlusione viene ottenuta con embolizzazione trans-arteriosa. L'iniezione di una miscela di particelle di gelatina (Gelfoam, Upjohn, Kalamazoo, MI) e di mezzo di contrasto nel vaso afferente viene eseguita attraverso il catetere 5,0 F, che viene introdotto nell'arteria segmentaria, tramite un catetere coassiale del diametro di 3,0 F inserito attraverso il catetere 5,0 F (Tracker®-325 Vascular Access System; Medi-tech-Boston Scientific Corporation).

Per noduli di HCC più grandi di 5,5 cm, vengono create da 6 a 8 lesioni termiche con l'inserimento dell'ago-elettrodo in due punti differenti del nodulo, scelti in base alla sua forma.

Se si utilizza un catetere raffreddato l'inserimento nel nodulo neoplastico viene effettuato utilizzando la tecnica di Seldinger. Un ago di Chiba viene inserito

sotto guida ecografica nel nodulo e attraverso l'ago di Chiba viene posizionato un filo guida. Quindi l'ago-elettrodo a catetere viene inserito nel nodulo sul filo guida. Il termistore tessutale viene fatto fuoriuscire e il generatore a RF attivato per il tempo necessario ad ottenere una temperatura maggiore di 70°C sul termistore tessutale per almeno 2 minuti. Anche in questo caso possono essere create lesioni termiche multiple lungo il tragitto dell'elettrodo utilizzando la tecnica sovradescritta. L'inserimento dell'ago-elettrodo nel nodulo di HCC è una fase cruciale nell'ambito della procedura. L'ago-elettrodo deve essere visualizzato al meglio durante l'inserimento nel tessuto epatico e la sua punta deve penetrare nel nodulo di HCC solamente quando la sua direzione nel tessuto epatico circostante, valutata con l'US, appare corretta. Se, dopo l'inserzione della punta dell'ago-elettrodo nel tumore, ci si accorge che la sua posizione non è corretta, prima di estrarlo, bisogna attivare il generatore a RF per evitare il rischio di seeding. L'inserzione dell'ago-elettrodo in noduli di HCC localizzati superficialmente richiede un approccio ortogonale, e anche in questo caso, se l'elettrodo deve essere rimosso perché posizionato scorrettamente, il generatore deve essere attivato prima e durante la sua estrazione.

L'US è la più comune tecnica di guida per il posizionamento percutaneo dell'ago-elettrodo nel nodulo tumorale. Comunque, la TC può sostituire l'US nei casi in cui il nodulo non possa essere visualizzato con quest'ultima (per es. pazienti obesi, HCC isocogeni ecc). Per particolari localizzazioni di noduli di HCC (localizzazioni sottocapsulari

nelle porzioni posteriori dei segmenti III, VII e VIII) o per noduli esofitici circondati da anse intestinali o noduli vicini alla colecisti, l'approccio laparoscopico può essere più adatto di quello percutaneo^{34,35}. Infine, l'US intraoperatoria può essere riservata ad alcuni casi di HCC localizzati nel I segmento epatico in posizione retroportale³⁶.

Strategia clinica

La strategia clinica include le seguenti fasi: stadiazione dell'HCC prima del trattamento, valutazione delle indicazioni e delle controindicazioni al trattamento, scelta della tecnica, valutazione dei risultati immediati e follow-up. Riportiamo la nostra strategia di trattamento, sottolineando il fatto che i protocolli variano da un Dipartimento all'altro.

Stadiazione della neoplasia pre-trattamento

Tutti i pazienti eseguono una serie di esami ematochimici di routine per valutare la funzionalità epatica e renale, la classe di Child-Pugh, test ematologici (esame emocromocitometrico, tempo di protrombina e conta piastrinica) ed il dosaggio dell' α -fetoproteina plasmatica (valori di normalità, $\leq 20 \mu\text{g/L}$).

La stadiazione della malattia epatica viene eseguita con l'ultrasonografia (US), con la TC spirale o con la Risonanza Magnetica. Le scansioni US vengono eseguite sul piano sagittale, trasversale e intercostale con una sonda convex da 3,5 MHz. La TC viene eseguita con tecnica spirale. Nei pazienti con α -fetoproteina $\leq 400 \mu\text{g/L}$, viene generalmente eseguita una biopsia US-guidata con ago 21G per ottenere la diagnosi istologica.

Indicazioni e controindicazioni

La maggior parte degli Autori ritiene che la metodica di RFTA debba essere limitata ai pazienti che non sono candidati alla chirurgia o che rifiutano l'intervento chirurgico^{19,22,26,31,32}. Presso il nostro Reparto tutti i pazienti selezionati per la RFTA sono stati valutati da un'equipe chirurgica e considerati non idonei a tale trattamento.

Il nodulo di HCC ideale per eseguire la RFTA è quello con diametro inferiore a 3,0 cm, singolo e ben visibile all'US. Nella pratica clinica noi abitualmente trattiamo pazienti con meno di 3 noduli, ognuno dei quali con diametro inferiore ai 3,0 cm. Alcuni Autori trattano noduli di HCC con dimensioni comprese tra 3,0 e 5,0 cm usando la tecnica delle inserzioni multiple o quella dell'inserzione di cluster di elettrodi³³. Per questi pazienti noi eseguiamo la RFTA durante l'occlusione delle arterie afferenti al tumore³¹.

Sono considerate controindicazioni assolute alla RFTA la classe B e C di Child-Pugh, la presenza di metastasi extraepatiche, la presenza di coagulopatie non correggibili (attività protrombinica $\leq 50\%$ e conta piastrinica $\leq 50.000/\text{mm}^3$), la presenza di ascite refrattaria, un'aspettativa di vita breve per patologie concomitanti o età avanzata del paziente e la mancanza del consenso informato. Sono invece ritenute controindicazioni relative la presenza di più di 3 noduli di HCC, la scarsa collaborazione del paziente, la difficile visualizzazione del nodulo di HCC all'US e particolari localizzazioni del nodulo (vicinanza della colecisti, della via biliare principale o di grossi vasi, HCC sottocapsulari con cresci-

ta esofitica circondati da visceri addominali).

Risultati immediati

L'US eseguita durante e subito dopo il trattamento rappresenta il primo esame per verificare se si è ottenuta una lesione termica soddisfacente. Generalmente, dopo aver attivato il generatore, attorno alla punta dell'ago-elettrodo compare un'area iperecogena che si ingrandisce con il passare dei minuti e, al termine della procedura, riproduce la forma del nodulo neoplastico.

Sebbene, l'US sia adeguata per una stima grossolana della lesione termica, fino ad ora non è stata considerata particolarmente utile per accertare la completezza della necrosi, poiché piccole aree di tessuto tumorale vitale possono facilmente sfuggire. Recentemente, comunque, sono stati introdotti mezzi di contrasto ecografici e l'US con mezzo di contrasto (CEUS) sembra essere una tecnica promettente per verificare i risultati della RFTA³⁷. Nella nostra esperienza, la CEUS viene eseguita dopo l'iniezione di 2,4 ml di microbolle di esafluoruro di zolfo (SonoVue, Bracco, Italia). La CEUS viene eseguita utilizzando un ecografo (Aloka Prosound SSD 5500, Aloka, Tokyo) dotato di tecnologia dedicata per l'evidenziazione delle microbolle, che utilizza un basso indice meccanico (MI $< 0,04$), ed un filtro di seconda armonica (ePHD: extended, Pure, Harmonic, Detection). I risultati preliminari sembrano paragonabili a quelli ottenuti con la TC. La CEUS sembra essere in grado di evidenziare aree tumorali residue ipervascolarizzate dopo la RFTA³⁷. Tuttavia non è in grado di stabilire, subito dopo

la procedura, se la necrosi è completa poiché le microbolle prodotte durante la RFTA determinano un elevato numero di artefatti, che rendono impossibile distinguere il movimento delle bolle derivanti dalla procedura da quello del mezzo di contrasto. Ma, se la CEUS viene eseguita il giorno dopo l'RFTA, quando le microbolle generate dalla procedura sono scomparse, il tessuto tumorale residuo è facilmente rilevabile grazie al suo enhancement. Il tempo giusto per eseguire la CEUS deve ancora essere stabilito perché nei giorni dopo la RFTA è presente una risposta iperemica del parenchima epatico circostante al nodulo tumorale sottoposto ad ablazione che appare come un'area di enhancement e può simulare tessuto tumorale residuo. Ulteriori studi sono pertanto necessari per valutare il reale impatto di questa procedura nello stabilire la completezza della necrosi dopo la RFTA.

La TC spirale e/o la RM sono generalmente considerate il gold standard nella valutazione dei risultati della RFTA^{18,19,25,26,31,33}. La necrosi radiologica viene considerata completa quando il nodulo trattato appare come un'area ben definita priva di enhancement contrastografico alla TC spirale e ipointensa nelle immagini T2 pesate in RM, in entrambi i casi con riproduzione della forma del nodulo trattato. L'accuratezza della diagnosi di necrosi completa è ridotta se tali procedure vengono effettuate troppo precocemente dopo la RFTA per la presenza dell'iperemia reattiva tissutale¹⁵. Alla TC spirale e alla RM con gadolinio la risposta iperemica appare come un'area di enhancement perinodulare di enhancement. Poiché detta iperemia re-

attiva si risolve entro un mese, la persistenza di enhancement perinodulare dopo questo periodo di tempo deve essere considerata come tessuto tumorale residuo. Per questi motivi la TC deve preferenzialmente essere eseguita non prima di un mese dall'esecuzione della procedura. Se dopo tre mesi persiste il dubbio di presenza di tessuto neoplastico vitale, è consigliata l'esecuzione di una biopsia US guidata. Ovviamente, se quest'ultima è positiva, deve essere eseguita a breve termine una nuova seduta di RFTA.

Complicanze

Generalmente la RFTA è una procedura sicura con una percentuale molto bassa di complicanze maggiori. Nella nostra serie, comprendente più di 600 pazienti con più di 700 noduli di HCC, non sono state osservate complicanze fatali. Si sono verificati tre episodi emorragici che hanno richiesto trasfusioni di sangue subito dopo la procedura. In due pazienti la causa del sanguinamento è stata la perforazione di un ramo dell'arteria epatica trattata con successo con l'embolizzazione selettiva dell'arteria epatica. In un paziente il sanguinamento è stato provocato dalla lesione di un vaso intercostale, che ha determinato la formazione di un emotorace, risolto con il posizionamento di un drenaggio pleurico.

La complicanza più frequentemente osservata è l'insorgenza, durante la procedura, di dolore di lieve o moderata entità che si verifica in circa il 30% dei pazienti e richiede la somministrazione di analgesici per via endovenosa. Solo due pazienti hanno avuto dolore di grado importante che ha richiesto una se-

dazione. Due pazienti hanno avuto dolore importante dopo la procedura per necrosi della glissoniana che ha richiesto il trattamento con antidolorifici per 6 giorni. La febbre è un evento comune quando la RFTA è associata alla embolizzazione arteriosa selettiva (TAE), ma si manifesta in meno del 20% dei pazienti sottoposti alla sola RFTA. Quando alla RFTA si associa l'occlusione dell'arteria epatica può verificarsi una colecistite alitiasica; la dissezione intimale dell'arteria epatica è stata osservata raramente. Piccole e non significative raccolte periepatiche autolimitanti, aree di steatosi focale e dilatazione dei rami biliari periferici sono osservate in circa il 3% dei pazienti. Un incremento transitorio delle transaminasi viene osservato in tutti i pazienti, con ritorno a valori di normalità entro una settimana. Alcuni pazienti che sono stati sottoposti a RFTA con occlusione del ramo dell'arteria epatica hanno presentato un transitorio cambiamento della classe di Child-Pugh, anch'esso risolto entro due settimane. Abbiamo osservato solo due casi di seeding, ma non è chiaro se la causa possa essere identificata nella RFTA o nella biopsia US-guidata eseguita precedentemente. In letteratura sono riportati altri tipi di complicanze gravi, tra cui un caso di morte dovuta a sepsi da *Staphylococcus aureus* avvenuta tre giorni dopo la procedura³³, versamenti pleurici, ematomi periepatici, emotoraci drenati chirurgicamente, sanguinamenti intraperitoneali autolimitanti, colecistiti^{21,26}, sanguinamenti arteriosi intraepatici o emorragie intratumorali trattati con procedure radiologiche^{32,38}, ascessi epatici³⁹, ustioni della pelle o di organi extraepatici quali

il diaframma³⁸, termolesioni dell'intestino con successiva perforazione³⁹.

Recentemente in Spagna, in un gruppo di pazienti, è stata riportata una percentuale di seeding pari al 12%⁴⁰. Tale risultato è in contrasto con quelli ottenuti in tutti gli altri studi ed è probabilmente correlato a inserzioni multiple dell'ago-elettrodo in tumori superficiali senza che fosse attivato il generatore prima della sua estrazione. Se vengono seguite le raccomandazioni sovradescritte nella sezione tecnica, l'incidenza di seeding è in pratica un problema inesistente, in quanto il tragitto dell'ago-elettrodo viene cauterizzato dalle microbolle di gas che si sviluppano durante la procedura o direttamente dall'elettrodo durante la sua retrazione.

Follow-up

La maggior parte dei Radiologi, per il follow-up dei noduli di HCC sottoposti a RFTA, utilizza la TC o la RM^{25,26,31,33,38}. Esse vengono effettuate ogni tre/sei mesi in relazione alle disposizioni vigenti nel Dipartimento ove viene eseguita la RFTA. Noi eseguiamo la TC al terzo, sesto e dodicesimo mese e successivamente una volta all'anno. L'enhancement tessutale intra o peri-nodulare nella fase precoce della TC spirale o in sequenze T2 pesate in RM dopo somministrazione di gadolinio è considerato sinonimo di recidiva neoplastica.

Comunque, noi crediamo che nei pazienti sottoposti a RFTA l'US potrà avere un ruolo sempre maggiore grazie alle innovazioni tecnologiche delle apparecchiature ecografiche, che attualmente consentono la facile identificazione di noduli di HCC ipocogeni di diametro in-

feriore a 5 mm e poco vascolarizzati, frequentemente misconosciuti alle indagini TC e RM. Crediamo inoltre che l'US e la TC o la RM debbano essere eseguite entrambe perché i risultati forniti da queste metodiche sono complementari. D'altra parte l'US ha costi minori e risulta essere più accessibile della TC o della RM. Una politica previdente dopo i controlli dei risultati immediati potrebbe essere quella di sottoporre i pazienti a follow-up con l'US da integrare con la TC o con la RM solo quando necessario. Sono comunque necessari studi randomizzati per stabilire quale sia la migliore strategia per il follow-up. La recente introduzione nella pratica clinica della CEUS potrebbe cambiare l'approccio al follow-up se, come sembra, il mezzo di contrasto rende possibile identificare, in una percentuale sovrapponibile a quella della TC, la recidiva neoplastica.

Le recidive intraepatiche possono essere ritratte con la RFTA con o senza interruzione del flusso arterioso in circa il 60% dei casi, mentre per i tumori multicentrici o le forme infiltranti, l'esecuzione della chemioembolizzazione o l'associa-

zione di più terapie appare più appropriata.

Risultati

Quasi tutti gli studi pubblicati inerenti al trattamento dell'HCC con RFTA sono preliminari. Infatti, non sono ancora disponibili studi randomizzati adeguati con un follow-up a lungo termine. I risultati riportati da tali studi sono stati riassunti in tabella 1.

Nel nostro primo studio, in cui abbiamo usato un ago-elettrodo convenzionale, abbiamo riportato una percentuale di necrosi completa radiologica nel 95% dei casi. La stessa percentuale è stata riportata in un secondo studio in cui abbiamo utilizzato un ago-elettrodo espandibile. Non sempre la necrosi radiologica completa corrisponde alla reale necrosi completa tessutale: infatti, nel secondo studio, l'esame istologico di tumori asportati chirurgicamente ha dimostrato una necrosi completa nell'80% dei casi; in studi successivi, usando differenti aghi-elettrodo, la percentuale di necrosi completa riportata variava tra 90% e 89%. La discrepanza tra le percentuali di necrosi radiologiche ed istologiche è

dovuta alla scarsa capacità delle tecniche radiologiche di identificare residui di tessuto tumorale vitale di piccole dimensioni.

La RFTA è in grado di indurre la necrosi completa di noduli di HCC con diametro inferiore a 3,0 cm in una singola sessione; questo dato è stato confermato dall'esame istologico dei noduli precedentemente trattati con RFTA, eseguito sul fegato di 12 pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di fegato dopo la procedura, nei quali è stata rilevata la necrosi completa in più dell'80% dei casi^{42,43}.

Nonostante l'alta percentuale di necrosi dopo la RFTA, molti pazienti trattati sviluppano una recidiva. Infatti, in uno studio solo il 71% dei pazienti sono risultati liberi da malattia dopo dodici mesi di follow-up²² e in una seconda serie la percentuale di pazienti liberi da malattia è pari al 67% a 15 mesi⁴¹ e al 64% a 23 mesi¹⁹. In un nostro recente studio condotto su 311 pazienti con nodulo inferiore a 3,0 cm, circa il 20% dei pazienti appariva libero da malattia dopo 5 anni di osservazione con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 48%⁴². Le recidive sono prevalentemente dovute alla comparsa di nuovi noduli di

Tabella 1. Studi clinici sul trattamento dell'HCC con RFTA.

Autori	No. di pazienti	Diametro del tumore (mm)	Tipo di elettrodo	Follow-up (mesi)	Necrosi completa	Recidive
Rossi et al. ¹⁹	39	≤30	Convenzionale	22	95%	41%
Rossi et al. ²²	23	13-35	Espandibile	15	91%	29%
Livraghi et al. ²⁶	42	≤30	Raffreddato	10	90%	-
Curley et al. ³²	48	≤30	Espandibile	15	98%	Non dichiarata
Francica et al. ⁴¹	15	10-43	Raffreddato	15	90%	33%
Livraghi et al. ³³	80	31-50	Raffreddato	-	61%	Non dichiarata
	46	51-95		-	24%	
Rossi et al. ³¹	62	35-85	Espandibile	12	82%	45%
Rossi et al. ⁴²	311	≤30	Espandibile	26	77%	79%

HCC in segmenti epatici differenti da quelli in cui erano localizzati i noduli precedentemente trattati con RFTA; nei due terzi dei casi le recidive sono state trattate con un nuovo ciclo di RFTA⁴¹.

In un recente studio in cui la RFTA è stata impiegata per il trattamento di noduli di diametro superiore a 3,0 cm, utilizzando ago-elettrodi raffreddati o in cluster, la necrosi radiologica completa è stata osservata nel 61% dei noduli di diametro fino a 5,0 cm e nel 24% dei noduli di diametro superiore a 5,0 cm. Questo dato è correlato al fatto che il volume del nodulo cresce in modo esponenziale con l'au-

mento del diametro. Per i motivi menzionati nella sezione "principi fisici" migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando la RFTA durante l'occlusione del flusso arterioso. Una percentuale di necrosi radiologica completa pari all'82% è stata raggiunta in 62 noduli di HCC con un diametro medio di 5,6 cm. Questo risultato sembra essere correlato alla buona diffusione del calore nel tessuto, all'assenza di dispersione di calore per convezione e al cambiamento dell'impedenza tessutale durante la RFTA³¹. In questo studio le percentuali di recidiva locale dopo un anno sono risultate pari al 19% e le

recidive intraepatiche totali pari al 45%. La percentuale di sopravvivenza stimata ad un anno è stata dell'87%.

Conclusioni

La RFTA è una tecnica sicura che consente di ottenere la completa necrosi di piccoli noduli di HCC in una singola sessione. I progressi tecnologici e la combinazione con metodiche che alterano la produzione e la diffusione del calore nei tessuti consentono di trattare con successo voluminosi noduli di HCC in pazienti per i quali non vi sarebbero altre opzioni terapeutiche. **TiM**

Bibliografia

1. Bosch X, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19:271-285.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1995; 56:918-928.
3. Tiribelli C, Melato M, Crocè LS, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: comparison of two different cities of the world - Trieste, Italy, and Chiba, Japan. *Hepatology* 1989; 10:998-1002.
4. Gouillat C, Manganas D, Sanguier G, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg* 1999; 189:282-90.
5. Belghiti J, Panis Y, Farges O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214:114-117.
6. Chung SW, Toth JL, Rezieg M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1994; 199:317-321.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-699.
8. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma: comparison of CT scan and resected specimens. *Radiology* 1984; 150:661-665.
9. Sugiura N, Takara K, Otho M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma by percutaneous injection of ethanol into tumor with real-time ultrasound monitoring. *Acta Hepatol Jpn* 1983; 24:920.
10. Steger AC, Lees WR, Masters A, et al. Interstitial laser hyperthermia. *BMJ* 1989; 299:1219-1220.
11. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74:817-825.
12. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993; 8:97-103.
13. Rossi S, Fornari F, Pathies C, et al. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in Guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76:54-57.
14. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25:267-270.
15. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976; 39:69-76.
16. Cosman ER, Nashold BS, Badenbaugh P. Stereotactic radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1983; 46:160-166.
17. Djavan B, Zlotta A, Susani M, et al. Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997; 50:986-993.
18. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995; 1:73-81.
19. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996; 167:759-768.
20. McGahan JP, Zei-Zhong G, Brock JN, et al. Hepatic ablation

- using bipolar radiofrequency electrocautery. *Acad Radiol* 1992; 3:556-563.
21. **Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al.** Saline-enhanced radiofrequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202:205-210.
 22. **Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al.** Percutaneous treatment of small hepatic tumours by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998; 170:1015-1022.
 23. **Goldberg SN, Gazelle SN, Solbiati L, et al.** Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3:636-644.
 24. **Lorentzen T, Christensen NE, Nolsoe CP, et al.** Radiofrequency tissue ablation with cooled needle in vitro: ultrasonography, dose response, and lesion temperature. *Acad Radiol* 1997; 4:292-297.
 25. **Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al.** Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: Treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997; 202:195-203.
 26. **Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al.** Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1998; 210:655-661.
 27. **Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al.** Percutaneous radiofrequency tissue ablation: Does perfusion mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *JVIR* 1998; 9:101-111.
 28. **Patterson E, Scudamore CH, Owen DA, et al.** Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo. Effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998; 227:559-565.
 29. **Rossi S, Garbagnati F, De Francesco I, et al.** Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularisation. *Tumori* 1999; 85:137-141.
 30. **Breedis C, Young G.** The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969-985.
 31. **Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, et al.** Unresectable hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency thermal ablation after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217:119-126.
 32. **Curley SA, Izzo F, Delria P, et al.** Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230:1-8.
 33. **Livraghi T, Meloni F, Goldberg SN, et al.** Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214:761-768.
 34. **Buscarini L, Rossi S, Fornari F, et al.** Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocautery. *Gastrointest Endoscopy* 1995; 41:68-70.
 35. **Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, et al.** Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997; 122:1147-1155.
 36. **Elias D, Debaere T, Muttillio I, et al.** Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in rate of curative liver resection. *J Surg Oncol* 1998; 67:190-191.
 37. **Solbiati L, Tonolini M, Cova L, et al.** The most important challenge on the follow-up of radiofrequency treated hypovascular liver metastases: The differentiation of coagulative necrosis from viable tumor. Is there a role for contrast-enhanced sonography? *ECR* 2002; 12 (Suppl 1):189.
 38. **Mc Gahan JP, Dood GD III.** Radiofrequency ablation of the liver: Current status. *AJR* 2001; 176:3-16.
 39. **Lees WR, Gilliams AR.** Complications of radiofrequency and laser ablation of liver metastases: incidence and management. *Radiology* 1999; 213 (abstr):122.
 40. **Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al.** Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33:1124-1129.
 41. **Francica G, Marone G.** Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma by radiofrequency hyperthermia with a "cooled-tip needle": a preliminary clinical experience. *Eur J Ultrasound* 1999; 9:145-153.
 42. **Rossi S, Rosa L, Mongiovetti M, et al.** Radiofrequency thermal ablation (RFTA) of nonresectable hepatocellular carcinoma (HCC) nodules in cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1):11.
 43. **Rossi S, Garbagnati F, Rosa L.** Radiofrequency thermal ablation for treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2002; 7:225-235.

