**ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΗΠΑΤΟΣ  
Πότε και πως αντιμετωπίζονται από τον επεμβατικό ακτινολόγο**

***Σ. Μυλωνά***

*Διευθύντρια Μονάδας Απεικόνισης ΓΝΑ «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο»*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η συχνότερη αιτία ηπατικών μεταστάσεων (ΗΜ), 42%, στους ενήλικες είναι ο ορθοκολικός καρκίνος (ΟΚΚ) [1]. Περίπου το 20% των ασθενών με ΟΚΚ εμφανίζουν ταυτόχρονα και ηπατικές μεταστάσεις ενώ το 60% των ασθενών θα αναπτύξει μεταστάσεις κατά την διάρκεια της νόσου του [2]. Ενώ η χειρουργική των ΗΜ σε ασθενείς με καρκίνο από άλλες πρωτοπαθείς εστίες (π.χ στομάχι, πάγκρεας, μαστός, πνεύμονας) δεν επιμηκύνει απαραίτητα τον χρόνο επιβίωσης, στο 1/3 των ασθενών οι οποίοι έχουν μόνο ΗΜ από ΟΚΚ και χειρουργήθηκαν, εμφανίζουν μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης [3]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (ΝΕΟ) είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία καρκίνου που μπορεί να εμφανιστεί μόνο με ΗΚ [4].po

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ασθενών με ανεγχείρητες ΗΚ από ΟΚΚ είναι 6-12 μήνες. Ελάχιστοι ασθενείς εμφανίζουν 3ετή επιβίωση [5]. Μέχρι τη δεκαετία του 1990 η παρηγορητική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) επηρέαζε οριακά την πρόγνωση αυτών των ασθενών [6]. Οι σύγχρονες ΧΜΘ εμφανίζουν ρυθμό ανταπόκρισης 18-56% [7,8], ενώ η πλήρης υποστροφή των ΗΜ είναι σπάνια. Συχνά η επιμήκυνση της επιβίωσης συνοδεύεται από επιδείνωση της ποιότητας ζωής [9]. Η έγχυση δια της ηπατικής αρτηρίας εμφανίζει καλύτερη ανταπόκριση (16-82%) σε σχέση με τη συστηματική ΧΜΘ [10-11], αλλά δεν μεταφράζεται σε επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης, ενώ συμβαίνουν συχνά υποτροπές [12]. Μία μέτα-ανάλυση σε 3897 ασθενείς μόνο με ΗΜ από ΟΚΚ, έδειξε ότι η χειρουργική εκτομή πρόσφερε 5ετήεπιβίωση στο26-51% των ασθενών, γι’ αυτό θεωρείται η αντιμετώπιση εκλογής [5,13].

Ο ρόλος του χειρουργείου στη θεραπεία των ΗΜ από μη ΟΚΚ είναι λιγότερο ευκρινής. Μία ανασκόπηση στη βιβλιογραφία δείχνει ότι βελτίωση στην επιβίωση μπορεί να επιτευχθεί και σε ασθενείς με ΗΜ εκτός ΟΚΚ ή ΝΕΟ [14]. Παρ’ όλη τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, η R0 εξαίρεση των βλαβών είναι εφικτή σε μία μικρή μειονότητα από αυτούς. Οι νεοανοσοενισχυτικές ΧΜΘ, ο εμβολισμός της πυλαίας, η ηπατεκτομή δύο βαθμίδων, η θερμοκαυτηρίαση, ο χημειοεμβολισμός, έχουν αυξήσει τον αριθμό των ασθενών που μπορεί να χειρουργηθούν [13,15,16]. Εν τούτοις παρ’ όλες τις εξελίξεις, μόνο 20% των ασθενών περίπου με ΗΜ από ΟΚΚ είναι υποψήφιοι για χειρουργείο, ενώ το 70% εμφανίζει μετεγχειρητική υποτροπή [14].

Σήμερα η επεμβατική ακτινολογία μπορεί να προσφέρει, έχοντας παρηγορητική πρόθεση, την θεραπευτική δυνατότητα σε ομάδα καλά επιλεγμένων ασθενών με ΗΜ, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο (συνοδά προβλήματα, μη χειρουργική νόσος).

**ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ**

Οι επεμβατικές ακτινολογικές πράξεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων χωρίζονται σε αυτές που γίνονται δια μέσου του δέρματος κατευθείαν στο ήπαρ και σε αυτές που γίνονται δια μέσου των αγγείων.

1. ΔΙΑ ΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (υπό US, CT, MR) “in situ” εκτομή των όγκων.

* Θερμοκαυτηρίαση
  + Ραδιοσυχνότητες (RF)
  + Laser
  + Μικροκύματα (MCW)
  + Υψίσυχνοι υπέρηχοι
* Κρυοθεραπεία
* Έγχυση αλκοόλης (PEI)

1. ΔΙΑ ΜΕΣΟΥ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ (υπό αγγειογράφο)

* Εμβολισμός πυλαίας
* Διαρτηριακός Εμβολισμός (ΤΑΕ) – Χημειοεμβολισμός (TACE)
* Διαρτηριακός ραδιοεμβολισμός (Ytrrium-90) ή εκλεκτική εσωτερική ραδιοθεραπεία (SIRT)
* Ανοσοθεραπείες (έγχυση γενετικά τροποποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων)

Στα πλεονεκτήματά τους συγκαταλέγονται ότι:

1. Είναι θεραπείες ελάχιστα επεμβατικές
2. Δρουν τοπικά χωρίς να δημιουργούν παρενέργειες **(οι πρώτες κυρίως)**
3. Εκτελούνται με τοπική αναισθησία και αναλγησία ή ενσυνείδητη καταστολή
4. Είναι χαμηλού κόστους (μία μέρα νοσηλεία ή σε εξωτερικούς ασθενείς)
5. Συνδυάζονται με όλες τις άλλες θεραπείες
6. Παρουσιάζουν ελάχιστες επιπλοκές

Στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για αυτές τις θεραπείες συγκαταλέγονται οι ασθενείς που αρνούνται να χειρουργηθούν, αυτοί που δεν μπορούν να χειρουργηθούν λόγω:

1) γενικής κατάστασης,

2) μη εξαιρέσιμων βλαβών (δεν μπορεί να επιτευχθεί εκτομή R0, δεν μπορεί να διατηρηθούν δύο γειτονικά ηπατικά τμήματα, δεν μπορεί να διατηρηθεί μελλοντικά ικανός ηπατικός ιστός > 20%),

3) ανεπαρκούς ηπατικής λειτουργίας (κίρρωση, πολλαπλές εγχειρήσεις)

4) βελτίωσης του σταδίου της νόσου με χημειοθεραπεία η οποία δίνει την δυνατότητα θερμοκαυτηριάσεως αλλά όχι χειρουργικής αφαίρεσης,

καθώς και ασθενείς που δεν μπορεί να δεχτούν περεταίρω ΧΜΘ και/ή ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) και υπάρχει πρόθεση μείωσης του νεοπλασματικού τους φορτίου.

**Προεπεμβατικός έλεγχος**

* Εργαστηριακός έλεγχος
  + CBC, Chem 7, PT/PTT, λειτουργικότητα ήπατος, δείκτες
* Απεικονιστικός έλεγχος (CT/MRI/±ΡΕΤ αν κριθεί απαραίτητο [μεγάλη ευαισθησία /μικρή ειδικότητα)
* Κατάσταση κατά την εκτέλεση
  + ECOG/Karnofsky
* Σταδιοποίηση
* Συγκατάθεση με έμφαση στο ανακουφιστικό αποτέλεσμα και διαχείριση των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων

**Αναισθησία**

Γίνονται με τοπική αναισθησία (2% lidocaine hydrochloride) στην περιοχή εισόδου. Για καλύτερη συνεργασία και έλεγχο του πόνου 45 έως 60 min πριν την εκτέλεση γίνεται αναλγησία και αγχόλυση με χορηγηση 1tab bromazepan των 3 mg από το στόμα και 0,5 mgr πεθιδίνη ενδομυϊκά, ή ενσυνείδητη αναλγησία με ενδοφλέβια χορήγηση fentanyl και midazolam.

**ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΥΛΑΙΑΣ (PVE)**

Όπως είπαμε και στην εισαγωγή η εκτεταμένη ηπατεκτομή στις ΗΜ είναι θεραπευτική [19], με αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα [20]. Ο όγκος και η λειτουργία του ηπατικού υπολείμματος είναι μεγάλος παράγοντας κινδύνου για περιεγχειριτικές επιπλοκές [21,22]. Ο PVE οδηγεί σε απόφραξη της πυλαίας και χρησιμοποιείται για την αύξηση της ηπατικής εφεδρείας. Δεν χρησιμοποιείται δηλαδή για καθεαυτή θεραπεία των όγκων αλλά ως «γέφυρα» για τη χειρουργικής θεραπείας. Χρησιμοποιείται δηλαδή προεγχειριτικά, σε περιπτώσεις που το ηπατικό υπόλειμμα μετά το χειρουργείο είναι πολύ μικρό για να αντέξει την εκτομή. Απαιτούνται ακριβείς ογκομετρικές μετρήσεις με CT ή MR. Θα πρέπει να υπολογιστεί ο λόγος του μελλοντικού υπολείμματος του ήπατος (FLR)/τον ολικό όγκο του ήπατος (TELV).

**Ενδείξεις**

* Φυσιολογικό ήπαρ: υπόλειμμα μικρότερο από 20%–25%
* Στεάτωση /στεατοηπατίτιδα: υπόλειμμα μικρότερο του 30%–40%
* Κκιρρωτικό ήπαρ υπόλειμμα μικρότερο του40%–50%.

Ο PVE προκαλεί υπερτροφία στα μη εμβολισθέντα τμήματα του ήπατος, αυξάνει σε όγκο και λειτουργικότητα το FLR, μειώνει τον κίνδυνο της μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας [23,24]. Σε φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα το FLR θα πρέπει να είναι το 20-25% του TLV [21], σε ήπαρ που έχει υποστεί βλάβη από ΧΜΘ το FLR θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο από το 30% του TLV [25], και σε χρόνια ηπατική νόσο (κίρρωση ή σοβαρή ίνωση) το FLR θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο ή ίσο με το 40% του TLV [25].

**Αντενδείξεις**

* Εξωηπατικές μεταστάσεις
* Πυλαία υπέρταση
* Διήθηση της πυλαίας από τον όγκο
* Διήθηση του FLR από τον όγκο
* Απόφραξη των χοληφόρων
* Νεφρική ανεπάρκεια
* Διαταραχές πηκτικότητας που δεν μπορούν να διορθωθούν.

**Τεχνική**

* Πραγματοποιείται με ενσυνείδητη αναλγησία
* Δύο συνήθεις επιπλοκές
  + Διαδερμική μονόπλευρη
  + Διαδερμική ετερόπλευρη
* Ευρύ φάσμα εμβολικών υλικών
  + Ελάσματα
  + Σωματίδια
  + Καθαρή αλκοόλη
  + Κόλλα
  + n-butyl cyanoacrylate

**Επιπλοκές** [26,27]

* Μετανάστευση εμβολικού υλικού (0,2-5,3%)
* Θρόμβωση πυλαίας του FRL (,1%)
* Διαχωρισμός πυλαίας
* Ενδφοπαρεγχυματική βλάβη
* Παροδική ηπατική ανεπάρκεια (3,2%)
* Αιμορραγία (0,2-1,6%)
* Πνευμοθώρακας
* Σήψη
* Ηπατικό απόστημα (0,3%)
* Πυλαία υπέρταση με επακόλουθο κιρσούς οισοφάγου και αιμορραγία

**Αποτελέσματα** [26]

* Μέσος όρος αναμενόμενης ανάπτυξης του FLR = 8-27% [28]
* Το 75% της ανάπτυξης συμβαίνει στις 3 πρώτες εβδομάδες μετά τον PVE [29]
* Αποτυχία υπερτροφίας >5% μετά PVE συνδέεται με συμαντικά υψηλότερο ποσοστό μειζόνων επιπλοκών, ηπατικής ανεπάρκειας και αυξημένη θνητότητα μέσα σε 90 μέρες [29]

**ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

Αυτές οι τεχνικές εκμεταλλεύονται την διπλή αιμάτωση του ήπατος. Το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα αιματούται στο 75% από την πυλαία φλέβα ενώ οι όγκοι αυτού στο 80-100% της έκτασής τους αιματούνται από την ηπατική αρτηρία [30]. Αυτό κάνει τις αρτηριακά κατευθυνόμενες θεραπείες ιδιαίτερα ελκυστικές από άποψη πρόσληψης και ασφάλειας, αφού Η προσπέλαση της ηπατικής αρτηρίας γίνεται διαδερμικά με καθετηριασμό από την μηριαία αρτηρία. Η εξέλιξη της τεχνολογίας στους καθετήρες επιτρέπει την υπερεκλεκτική τοποθέτησή τους.

**ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ/ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (TAE/TACE)**

ΤΑΕ σημαίνει απόφραξη των αρτηριδίων που αιματώνουν έναν όγκο. Έτσι δημιουργείται ισχαιμία των κυττάρων του όγκου που προκαλεί υγροποίηση αυτού. Ο TACE βασίστηκε στην αρχή ότι η ισχαιμία των κυττάρων του όγκου αυξάνει την ευαισθησία σε χημειοθεραπευτικές ουσίες. Άλλα πιθανά πλεονεκτήματα του TACE έναντι του ΤΑΕ περιλαμβάνουν την τοπική πρόσληψη του χημειοθεραπευτικού και την αυξημένη συγκέντρωση φαρμάκου μέσα στον όγκο και μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης που είναι αποτέλεσμα μειωμένης αιματικής ροής με τον εμβολισμό.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ο TACE χρησιμοποιείται ευρέως για την καταστολή της ανάπτυξης των ενδοηπατικών όγκων σε μια προσπάθεια να ανακουφίσει την συμπτωματολογία και ίσως να επιμηκύνει την επιβίωση [31].

**Τεχνική**

* Αγγειογραφία κοιλιακής αρτηρίας
* CT πυλαιογραφία
* Εκλεκτικός καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας- λιπιοδόλη- χημειοθεραπεία
* Κυτταροστατικά & εμβολικά υλικά

**Σχεδιασμός θεραπείας**

Επαναλληπτικές συνεδρίες ΧΜΕ κάθε 8-16 έβδ.

*Ο συνολικός αριθμός συνεδριών εξαρτάται*

* Από το μέγεθος του όγκου
* Από τη περιοχή νέκρωσης
* Από τη λειτουργία του ήπατος
* Από τις τιμές των δεικτών
* Από τη γενική κατάσταση του ασθενούς

**Σχετικές Αντενδείξεις**

* Απόφραξη χοληφόρων
  + Υψηλού κινδύνου για φλεγμονή του αποφραγμένου τμήματος

Γίνεται διαδερμική παροχέτευση [32]

* Πρόβλημα στον σφικτήρα του Oddi
  + Αυξημένος κίνδυνος αποστήματος [33]

Την προηγούμενη νύκτα προετοιμασία εντέρου και προφυλακτικά αντιβιοτικά [34]

* Απόφραξη της πυλαίας
  + Έμφρακτο του ήπατος

Εκλεκτικός ή υπερεκλεκτικός εμβολισμός/περιορισμένη χημειοθεραπεία [35]/βεβαιωμένη επαρκής ηπατική παράπλευρη αγγείωση [36]

* Αυξημένη χολερυθρίνη
  + Ηπατική ανεπάρκεια

Υπερεκλεκτικός εμβολισμός

**Επιπλοκές**  Άτομα υψηλού κινδύνου για οξεία ηπατική ανεπάρκεια και μετεπεμβατική θνησιμότητα μετά TACE [37,38]

* >50% του ηπατικού παρεγχύματος έχει αντικατασταθεί από όγκο
* LDH >425 IU/L
* AST (SGOT) > 100 IU/L
* Χολεριθρύνη >2 mg/dL

Μεμονωμένες διαταραχές αυτών των τεσσάρων παραμέτρων δεν φαίνεται να προοιωνίζουν άσχημη έκβαση του TACE [39].

**Μείζονες ( 3-7%)** [40,41,42]

* Ηπατική ανεπάρκεια /έμφρακτο
* Ηπατικό απόστημα
* Ρήξη όγκου
* Χημική χολοκυστίτιδα
* Εμβολισμός εντέρου
* Η θνητότητα εντός 30 ημερών κυμαίνεται από 1 – 4%

**Άλλες επιπλοκές** (<1% επίπτωση η κάθε μία)

* Νεφρική ανεπάρκεια
* Αναιμία

Αναλυτικά σε 2300 TACE από τον Sacamoto οι αναφερθείσες επιπλοκές ήταν συνολικά 4,4% [40]

* Οξεία ηπατική ανεπάρκεια (0,26%)
* Απόστημα (0,22%)
* Ενδοηπατικό χόλωμα (0,87%)
* Ηπατικό έμφρακτο (0,17%)
* Χολοκυστίτις/έμφρακτο (0,30%)
* Έμφρακτο σπληνός (0,08%)
* Βλάβη στον γαστρεντερικό βλενογόνο (0,22%)
* Πνευμονική εμβολή/έμφρακτο (0,17%)
* Ρήξη του όγκου (0,04%)
* Αιμορραγία κιρσών (0,13%)
* Επιπλοκές που σχετίζονται με το χειρισμό του καθετήρα (1,52%)
* Τρώση της κοιλιακής αρτηρίας και των κλάδων του (0,17%)

**Παρενέργειες**

Μετεμβολικό σύνδρομο στο 80-90% των ασθενών [43]

* Πόνος, πυρετός, ναυτία, έμετος
* Η βαρύτητα ποικίλει
* Η καλή προεπεμβατική θεραπευτική αγωγή και η ελεύθερη χρήση αντιεμετικών μειώνει την εμφάνισή του.

**Κλινικά αποτελέσματα**

**Μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο (HMOK)**

Η ανταπόκριση είναι σχετικά χαμηλή λόγω του ότι οι HMOK είναι συχνά υποαγγειούμενες στην ορτηριογραφία μειώνοντας την ικανότητα πρόσληψης ικανού χημειοθεραπευτικού και εμβολικού υλικού [44]. Παρ’ όλ’ αυτά έχουν αναφερθεί ρυθμοί ανταπόκρισης 50%, με επιβίωση μεγαλύτερη από αυτήν που αναμένετο σε μελέτες με συστηματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους

είχε αποτύχει [45-48]. Η επιβίωση είναι μεγαλύτερη σε αυτούς τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν εξωηπατική νόσο [49].

**Μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους (HMNEO)**

Είναι αγγειογραφικά υπεραγγειούμενες μεταστάσεις, η εξωηπατική νόσος είναι σπάνια και η ανταπόκριση στην συστηματικη ΧΜΘ είναι συχνά αναποτελεσματική. Έτσι με τον χημειοαμβιλισμό γίνεται προσπάθεια παρηγορητικής και οριστικής θεραπείας [50-52].

Λόγω της υπεραγγείωσης η αναφερόμενη ανταπόκριση αυτών είναι 70-90% και η ανταπόκριση στην εξάλειψη των συμπτωμάτων 90-100%. Η μείωση του μεγέθους του όγκου κυμαίνεται από 33-84%.

Ο μέσος όρος επιβίωσης σε πολλές από αυτές τις σειρές είναι τουλάχιστον 2 έτη, αν και, δοθείσης της εκτεταμένης φυσικής πορείας αυτών των όγκων , είναι ασαφές αν αποτελεί σημαντική επιμήκυνση της επιβίωσης. Γι’ αυτό καλό είναι αυτή η θεραπεία να φυλάσσεται για ασθενείς των οποίων οι όγκοι είναι συμπτωματικοί ή έχουν αρχίσει να μεγαλώνουν σημαντικά.

**Μεταστάσεις από μελάνωμα**

Ρυθμός ανταπόκρισης 46% (10πλάσιος του ρυθμού της συστηματικής ΧΜΕ).

Σε περιπτώσεις οφθαλμικού μελανώματος αναφέρεται ρυθμός ανταπόκρισης 43%, με μέσο χρόνο επιβίωσης μετά τη διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων 28.7 μήνες [53]. Ενώ σε μία πολυκεντρική μελέτη με ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην συστηματική ΧΜΘ αναφέρονται ανταπόκριση 100%, 83% και 60% για 3,6 και 9 μήνες αντίστοιχα με μέση επιβίωση 12,3 μήνες [54].

**ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΗ**

Η επίδραση της θερμότητας στους ιστούς είναι γνωστή από τους αρχαιοτάτους χρόνους. Όταν οι θερμοκρασίες αυξηθούν στους 42-450 C για 30-60 ΄, συμβαίνουν μη αναστρέψιμες κυτταρικές βλάβες. Μεταξύ 600 και 1000 C, ο χρόνος που απαιτείται για να συμβούν μη αναστρέψιμες βλάβες μειώνεται εκθετικά. Οι κυτταρικές μεμβράνες ρίγνυνται και παρατηρείται μετουσίωση των πρωτεϊνών τήξη της λιπιδικής διπλοστιβάδας, καταστροφή του ενδοπλασματικού δικτύου, διάσπαση του DNA [17]. Τα κύτταρα εκφράζουν αυτό τη θερμική καταστροφή με μία νεκρωτική διεργασία η οποία μπορεί να παραταθεί για αρκετές μέρες. Θερμοκρασίες μεγαλύτερες από 1000 C έχουν ως αποτέλεσμα βράσιμο του ιστού και εξάτμιση του νερού με συρρίκνωση των κυττάρων η οποία περιορίζει τον βαθμό της πηκτικής νέκρωσης. Έτσι ο σκοπός των θερμικών θεραπειών είναι η επίτευξη θερμοκρασιών που κυμαίνονται από 500 έως 1000 C σε κάθε σημείο της βλάβης. Τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα κύτταρα του φυσιολογικού ιστού. Οι παράμετροι που παίζουν ρόλο στην έκταση της πηκτικής νέκρωσης εκφράζονται στην βιοθερμική εξίσωση του απανθράκωση και εξάχνωση του Pennes [18].

Πέραν των θερμικών καταστροφικών επιπτώσεων της θερμοκαυτηριάσεως, ενεργοποιείται, μια δευτεροπαθής αντικαρκινική δραστηριότητα όπου πρωτοστατούν τα Τ-λεμφοκύτταρα [55]. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν την συνεργική αντικαρκινική επίδραση της ανοσοθεραπείας μαζί με την εφαρμογή θερμότητας [56-57],αφού είναι πολύ πιθανό η ιστική βλάβη να ενεργοποιεί την ανοσολογική αντίδραση με παράδειγμα την αύξηση του συμπλέγματος των HSP καρκινικών πεπτιδίων, τα οποία συμμετέχουν στην παρουσίαση των καρκινικών αντιγόνων στα μακροφάγα [58].Παρατεινόμενη έκφραση των HSP72 πρωτεϊνών καθώς και της ενεργοποίησης των κυττάρων Kupffer παρατηρείται μετά την εφαρμογή θερμοκαυτηρίασης σε πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους του ήπατος [59-60]. Η παρατήρηση αυτή αποτελεί τη βάση για τη χρησιμοποίηση συμπληρωματικής ανοσοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Η περισσότερο δημοφιλής μέθοδος για την θεραπεία των όγκων με θερμοκαυτηρίαση είναι οι ραδιοσυχνότητες με τα μικροκύματα να ακολουθούν σε δεύτερη θέση.

**Τεχνική**

Για την διαδερμική παρακέντηση της βλάβης μπορεί να χρησιμοποιηθούν όλες οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές (US, CT, MRI) [61,62]. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις η απεικόνιση της βλάβης είναι επαρκής και με τις τρεις αυτές τεχνικές η επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου θα εξαρτηθεί από της προτίμηση του επεμβατιστή ακτινολόγου [63].

* Προετοιμασία με πεθιδίνη ΙΜ & 1 Lexotanil 3mg
* Τοπική αναισθησία
* Παρακέντηση βλάβης
* Εκπομπή θερμικής ενέργειας για 3-20 sec.

**Καυτηρίαση**

5 ΠΕΡΙΟΧΕΣ

I. Πηκτική νέκρωση

II. Κυτταρικό οίδημα/ Νέκρωση

III. Τριχοειδική στάση

IV. Παρεγχυματική εκτροπή

V. Φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα

**Περιοχή καυτηρίασης**

* Οι νεκρωτικές περιοχές δημιουργούνται μετά 24 με 48 ώρες και φθάνουν στο μέγιστο μέγεθος μετά από 7 μέρες
* Οι καυτηριασθείσες βλάβες μπορεί να εμφανίσουν μία αύξηση στο μέγεθος 3 μήνες μετά τη καυτηρίαση [64]
* Ο ιστός που έχει υποστεί καυτηρίαση αντικαθίσταται από ουλή ή επαναρροφάται
* Η θεραπευθείσα περιοχή δεν ενισχύεται στον επανέλεγχο στην απεικόνιση[65]
* Στις περισσότερες περιπτώσεις ο εναπομείνας βιώσιμος όγκος είναι εμφανής 1-3 μήνες μετά την καυτηρίαση[66]

**Επανέλεγχος**

* Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης του όγκου στην θεραπεία είναι πρωταρχικής σημασίας. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ειδικά κριτήρια για την ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [63,67].
* Η αξιολόγηση λοιπόν των απεικονιστικών εξετάσεων που γίνονται για την παρακολούθηση της θεραπείας καλόν θα είναι να γίνονται από τους ακτινοδιαγνωστές που έχουν κάνει την θερμοκαυτηρίαση ή από αυτούς που έχουν γνώση του αντικειμένου ώστε να αποφεύγονται υπερ- ή υποεκτιμήσεις των ευρημάτων.
* Δεν υπάρχει καμία κοινή παραδοχή ως προς ποια μέθοδος είναι καλύτερη για τον επανέλεγχο των ασθενών, οπότε οποιαδήποτε μέθοδος μόνη ή σε συνδυασμό (US [70], CT [71,72,73,74] , MRI [75,76]) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.
* Η πυρηνική ιατρική έχει περιορισμένο ρόλο στην παρακολούθηση των ασθενών. Υπάρχουν περιορισμένες κλινικές μελέτες για παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποστεί σε θεραπεία με θερμοκαυτηρίαση του όγκου τους με PET με 18F-fluorodeoxyglucose [77].
* Ο συχνός έλεγχος είναι απαραίτητος (αν και η ακριβής συχνότητά του παραμένει αδιευκρίνιστη ακόμα).
* Ένα μεσοδιάστημα ενός με τριών μηνών θεωρείται ικανοποιητικό : 1, 3, 6 μήνες, ανά 1 χρόνο [61].
* Μετά το πέρας του χρόνου όμως, ουσιαστικά ο έλεγχος γίνεται για τον εντοπισμό **νέων** ηπατικών βλαβών και όχι τόσο για την εντόπιση υποτροπής.

**Αντενδείξεις**

* Εξωηπατική νόσος
* Προσδόκιμο επιβίωσης < 6 μηνών
* Ηπατικές εφεδρείες
* Θέση όγκου σε επαφή με μεγάλο χοληφόρο
* Μέγεθος?
* Μη αντιρροπούμενες διαταραχές πηκτικότητας (PTL< 40.000, INR >1,5)
* Ανεξέλεγκτο ασκίτη (αιμόσταση ?)
* Παρουσία ενεργού λοιμώξεως

*Προϋπόθεση Καλή συνεργασία του ασθενούς*

**Ιδανικές βλάβες**

* ≤3 εκ. να περιβάλλονται εξ ολοκλήρου από υγιές παρέγχυμα (είναι οι ίδιες με αυτές του χειρουργείου)
* >1 εκ. απόσταση από κάψα
* >2 εκ. απόσταση από μεγάλους πυλαίους και ηπατικούς κλάδους

**Περιορισμοί**

* Μέγεθος όγκου: οι αλλοιώσεις >3έκ. έχουν χειρότερη πρόγνωση
* Αριθμός: περισσότερες από 5 βλάβες χειρότερη πρόγνωση.
* Σύσταση για καυτηρίαση με μη πάσχον όριο 0,5-1 έκ.
  + Ο ρυθμός τοπικής υποτροπής ανεξάρτητος από μέγεθος ορίου εκτομής [78].
  + Μέτα-ανάλυση υπαινίσσεται ότι όριο 1 έκ. υγιούς ιστού δεν είναι σημαντικός παράγοντας τοπικής υποτροπής [79].
* Η τοπική υποτροπή ιδίως στου μεγάλους και αγγειοβριθείς όγκους παραμένει ένα πρόβλημα. Τα μικροκύματα τα τελευταία χρόνια δείχνουν να μπορούν να ξεπεράσουν αυτόν τον σκόπελο [80].

**Α. ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ (RFA)**

Συγκριτικά με όλες τις θερμικές τεχνικές καυτηρίασης, η RFA είναι μακράν η συχνότερη θεραπεία παγκοσμίως.

**Βασικές αρχές**

* ιονική διέγερση, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας από τριβή στον ιστό πέριξ του ηλεκτροδίου (θερμότητα αντίστασης), η οποία συγκεντρώνεται στην περιοχή πέριξ του «ενεργού» ηλεκτροδίου.
* Η κύρια πηγή θερμότητας είναι δηλαδή ο περιβάλλον ΙΣΤΟΣ του ηλεκτροδίου και όχι το ίδιο το ηλεκτρόδιο.

**Β. ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ (MWA)**

**Βασικές αρχές**

* Συχνότητες μικροκυμάτων από 900 MHz έως 2,4 GHz.
* Το ηλεκτρικό φορτίο αλληλεπιδρά με τα σωματίδια νερού **→** διέγερση και ταλάντωση **→** τριβή και θερμότητα **→** πηκτική νέκρωση.
* Ενεργός θερμότητα & όχι αγωγιμότητας, η οποία προκαλεί κυτταρική καταστροφή σε όλο το πεδίο.

**Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα**

* Μεγαλύτερη διάμετρος καυτηρίασης.
* Υψηλότερος ρυθμός καυτηρίασης.
* Αποφυγή φαινομένου ‘heat sink’.
* Μικρότερη διάρκεια.
* Λιγότερος πόνος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
* Όχι γειώσεις → αποφυγή εγκαυμάτων.
* Δεν επηρεάζεται η άκρη της κεραίας από απανθρακωμένους ή αποξηραμένους ιστούς → περισσότερο ομοιογενή & αξιόπιστη καυτηρίαση.
* ΩΣ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑ το αυξημένο κόστος & η μεγαλύτερη Ø → σπλαχνικό τραύμα (βλάβη ενδοθηλίου, θρόμβωση πυλαίας) [81].

**Επιπλοκές**

Σύμφωνα με την πρόταση της διεθνούς ομάδας International Working Group of Image-guided Tumor Ablation και της Society for Cardiovascular and Interventional Radiology, οι επιπλοκές πρέπει να χωρίζονται ανάλογα με την βαρύτητά τους [82,83].

Η νοσηρότητα της μεθόδου κυμαίνεται από 0-10% και η θνησιμότητα από 0,3-0,5% [84,85].

**Μείζονες Επιπλοκές 2,2%**

Περιτοναϊκή αιμορραγία η οποία χρήζει χειρουργείου, μετάγγισης αίματος, και αρτηριακού εμβολισμού. <2%

* Διασπορά εμβόλιμου καρκινικού φορτίου / καρκινική διασπορά. 0.2-2.8%. [86]
* Ηπατικό απόστημα το οποίο χρήζει χειρουργείου, παροχέτευσης ή μόνο αντιβιοτικής αγωγής.
* Διάτρηση του γαστρεντερικού τοιχώματος που χρήζει χειρουργείου.
* Πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας που χρήζει παροχέτευσης.
* Οξεία ηπατική ανεπάρκεια.
* Πάρεση του διαφράγματος (τραυματισμός της VIII συζυγίας).
* Πυλαία υπέρταση, αιμοχολία, φλεβίτιδα, οξεία θρόμβωση.
* Στένωση του κοινού χοληφόρου η οποία χρήζει τοποθέτησης stent.
* Καρδιακή ανακοπή.
* Πνευμονική εμβολή από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.
* Πολυτμηματικό ηπατικό έμφρακτο με συνοδό ηπατική ανεπάρκεια.
* Οξεία χολοκυστίτιδα που χρήζει αντιβιοτικής αγωγής.
* Σηψαιμία που χρήζει αντιβιοτικής αγωγής.

Οι πιθανότητες θανατηφόρου κατάληξης των ασθενών που εμφανίζουν μείζονες επιπλοκές είναι πολύ υψηλές. Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου που έχουν αναφερθεί είναι: η σήψη, η ηπατική ανεπάρκεια, οι καρδιακές επιπλοκές, η ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία και ο στραγγαλισμός των χοληφόρων.

**Ελάσσονες Επιπλοκές 5 %**

Η παραπάνω κατηγορία περιέχει το ίδιο φάσμα των μειζόνων επιπλοκών με τη διαφορά ότι σε αυτή την κατηγορία δεν καθίσταται απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενούς, ούτε παρατείνεται ο χρόνος νοσηλείας του και βέβαια οι ελάσσονες επιπλοκές δεν συνδέονται με υψηλή θνητότητα. Σε αυτές συγκαταλέγονται:

* Επιδερμικά εγκαύματα
* Ασυμπτωματική πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως
* Αυτοπεριοριζόμενη περιτοναϊκή αιμορραγία
* Αρτηριοπυλαία επικοινωνία (ασυμπτωματικό εύρημα σε αξονική τομογραφία)
* Χολοπυλαία επικοινωνία με αιμοχολία
* Πάχυνση του διαφράγματος
* Παροδική ηπατική ανεπάρκεια ( σε κίρρωση του ήπατος)
* Υποκάψιο αιμάτωμα
* Ενδοηπατικό αιμάτωμα (ή αιμάτωμα εντός του όγκου)
* Άμεσος τραυματισμός του νεφρικού παρεγχύματος (χωρίς κλινικές επιπτώσεις)
* Πόνος ο οποίος εμφανίζεται μετά από τις 3 πρώτες μέρες μετά το πέρας της θεραπείας
* Στραγγαλισμός των χοληφόρων οδών
* Πυλαία ή ηπατική φλεβική θρόμβωση

Η πιο απλή και αποτελεσματική στρατηγική για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών είναι η προσεκτική επιλογή των ασθενών, λαμβάνοντας υπ’ όψιν τους παράγοντες κινδύνους και τις αντενδείξεις που αυτοί παρουσιάζουν. Η επιλογή ασφαλούς διόδου προσπέλασης του όγκου αποτελεί επίσης απαραίτητη προϋπόθεση για την ολοκλήρωση της διαδικασίας με ασφάλεια και επιτυχία. Ο άμεσος απεικονιστικός έλεγχος μετά το πέρας της διαδικασίας είναι απαραίτητος. Το ποσοστό εμφάνισης των επιπλοκών είναι μικρό αλλά όχι αμελητέο.

**Παρενέργειες**

Εκτός από τις επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν και διάφορες παρενέργειες [63].

* Πόνος. Ο πόνος κατά την διάρκεια της θερμοκαυτηρίασης απαντάται συνήθως όταν αντιμετωπίζονται όγκοι επιφανειακής εντόπισης που βρίσκονται σε επαφή με το τοιχωματικό περιτόναιο ή κεντρικοί όγκοι που γειτνιάζουν με μεγάλα αγγεία [87]. Διάφορες τεχνικές έχουν επινοηθεί για την μείωση του πόνου [88].
* Σύνδρομο μετά την θερμοκαυτηρίαση. Αποτελεί πρόσκαιρο και αυτοπεριοριζόμενο σύμπτωμα γενικής αδιαθεσίας και χαμηλού πυρετού. Η διάρκειά του εξαρτάται από τον όγκο της νεκρώσεως του όγκου που προκλήθηκε, τη γενική φυσική κατάσταση του ασθενούς, και την ακεραιότητα του ανοσοποιητικού του συστήματος [63]. Προκύπτει μόνο στο να τρίτο των ασθενών περίπου και αυτοπεριορίζεται μέσα σε 10 μέρες [63,89]. Η επιμονή του πυρετού ή η καθυστερημένη εμφάνιση αυτού υποδηλώνουν άλλη σύγχρονη μόλυνση ή πιθανό σχηματισμό αποστήματος.
* Ασυμπτωματική περιηπατική συλλογή,
* Μικρό άνευ σημασίας αιμάτωμα που μπορεί να αναδειχθεί με τον απεικονιστικό επανέλεγχο μετά το πέρας της θερμοκαυτηρίασης.

**Κλινικά αποτελέσματα**

* 1 ετής επιβίωση Bowels 2001, de Baere 2000, Curley 1999, Solbiati 2001: 78% [90,91,92,93]
* 3 ετής επιβίωση Solbiati 2001: 46% [93]

3 ετής επιβίωση Jakobs 2006: 68% [94]

3 ετής επιβίωση Lencioni 2005: 47% [95]

3 ετής επιβίωση Sorensen 2007: 64% [96]

* 5 ετής επιβίωση Gilliams 2004: 26% [97]

5 ετής επιβίωση Lencioni 2005: 24% [95]

5 ετής επιβίωση Sorensen 2007: 44% [96]

**Περίπου 2%-40% των βλαβών και 12% των ασθενών υποτροπιάζουν τον 1ο χρόνο [93,98,99,100]**

***`***

**Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα RFA σε ασθενείς με ανεγχείρητες mCRC (**Machi et al, 2006) [101].

* 100 ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές mCRC :24,5 μήνες επανέλεγχος
* Μέσος αριθμός= 3,5
* Μέσο μέγεθος= 3,0 cm
* 17% επιπλοκές
* Χειρότερη έκβαση σε:
  + Προηγηθείσα ΧΜΘ
  + Εξωηπατική νόσο
  + Διαδερμική παρακέντηση
* 31% 5-yr ολική επιβίωση
* 23% 5-yr επιβίωση ελεύθερος νόσου
* Μέση επιβίωση: 28 μήνες
* Μέση επιβίωση ελεύθερος νόσου : 13 μήνες

**Αποτελέσματα μετά RFA Vs. Εκτομής σε CRLM (**Abdalla et al, 2004) [100]

* 418 ασθενείς
* 45% χειρουργείο
* 24% RFA + χειρουργείο
* 14% RFA
* 4ετής επιβίωση 65% vs. 36% vs. 22% αντιστοίχως.

**Αποτελέσματα μετά RFA Vs. Εκτομής σε CRLM**  (*Gleisner et al, 2008) [102].*

* Μέσος αριθμός βλαβών 2
* Μέσο μέγεθος 3 έκ.
* 192 ασθενείς (74.4%) χειρουργείο,
* 55 ασθενείς (21.3%) χειρουργείο + RFA
* 11 ασθενείς (4.3%) RFA
* Οι ασθενείς με χειρουργείο και RFA εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας σε σχέση με τους υπόλοιπους (P < .05).
* Ασθενείς με RFA με ή χωρίς χειρουργείο είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση (ελεύθεροι νόσου και επιβίωση).

**Τοπική υποτροπή μετά RFA σε ασθενείς με CRLM** ( *Aloia et al, 2006)[103]*

* 180 ασθενείς (150 χειρουργείο και 30 RFA).
* RFA σε 20 ασθενείς που το χειρουργείο δεν εξασφάλιζε ικανό υπόλειμμα ήπατος και 10 λόγω συνοδού νόσου.
* Σε όλους τους ασθενείς 5% τοπική υποτροπή μετεγχειρητικά & 37% μετά RFA.
* 5-ετής επιβίωση 92% μετά από χειρουργείο και 60% μετά από RFA.
* Διάστημα ελεύθερο νόσου 50% vs 0%
* Συνολική επιβίωση 71% vs 27%.
* Σε όγκους ≥ 3 έκ. 2,5% τοπική υποτροπή μετεγχειρητικά & 31% μετά RFA με 5-ετές διάστημα χωρίς ΗΜ 97% vs 66%.

**Ποιος είναι ο ρόλος του RFA στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων από ΟΚΚ;;; [NCCN 2008]**

* **Δεν** **υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες** που να συγκρίνουν τις τεχνικές θερμοκαυτηρίασης με της εκτομής.
* Συνήθως οι ασθενείς που καταλήγουν για θερμοκαυτηρίαση βρίσκονται σε χειρότερο στάδιο νόσου σε σχέση με αυτούς που θα χειρουργηθούν οπότε εκ προοιμίου έχουν χειρότερα αποτελέσματα.
* Η αποτελεσματικότητα του τοπικού ελέγχου μοιάζει χαμηλότερη από αυτήν της εκτομής
* Η εκτομή παραμένει η θεραπεία εκλογής όταν είναι εφικτή.
* Ο στόχος στις περισσότερες περιπτώσεις που γίνεται θερμοκαυτηρίαση θα πρέπει να είναι ολική καταστροφή με επαρκή όρια με σκοπό τη θεραπεία.

**Αποτελέσματα σε ηπατικές μεταστάσεις από ΝΕΟ**

* 34 ασθενείς με ΝΕΤ και 234 μέτα, 80% μέσος όρος ανακούφισης συμπτωμάτων 10 μήνες.

*Berber E, Flesher N, Siperstein AE*

*World J Surg 2002 [104]*

* 25 ασθενείς με ΝΕΤ και 189 μέτα, το 69% ανακούφιση συμπτωμάτων και 74% έλεγχος νόσου.

*Gilliams A, Cassoni A,Conway G, et al.*

*Abdom Imaging 2005 [105]*

* 24 ασθενείς με 64 μέτα από μαστό με μέγεθος από 1,1-6,6 έκ. Πλήρης νέκρωση 92%. Σε μέσο επανέλεγχο 19 μηνών (4-44) 10/16 ασθ. (62%) με ηπατικές μέτα μόνο παρέμειναν ελεύθεροι νόσου.

*Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS*

*Radiology 2001 [106]*

* **Τοπική υποτροπή μετά RFA** Mulier S, et al. Ann Surg 2005 [81]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Μέγεθος** | **Τοπικός έλεγχος μεγέθους** | **Αριθμός περιπτώσεων** | **Αριθμός υποτροπών** |
| mCRC > 5 cm | 41.9% | 31 | 18 |
| mCRC 3-5 cm | 74.5% | 106 | 26 |
| mCRC < 3 cm | 85.9% | 1680 | 237 |
| Μαστός | 91.8% | 97 | 8 |
| ΝΕΤ | 96.7% | 330 | 11 |

**Συνέργεια RFA και άλλων θεραπευτικών μεθόδων**

* Ακτινοβολία, Bραχυθεραπεία, & Χημειοθεραπεία
  + Υπάρχουν αποτελέσματα συνέργιας όταν συνδυάζονται με άλλες θεραπείες [107]
* RF ablation έχει μείωση του ογκοκυτταρικού φορτίου, με αποτέλεσμα η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία πιο αποτελεσματικά [108]
  + Ακαθόριστος μηχανισμός
  + Καταστροφή υποξικής περιοχής του όγκου
  + Μείωση του αριθμού των καρκινικων κυττάρων
  + Αλλαγή της κινητικής του κυτταρικού κύκλου
  + Αλλαγή μικροπεριβάλλοντος

**ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

**Ø <5cm Ø >5cm.ΕΙΔΙΚΑ ΥΠΕΡΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΕΣ**

**RFA ΧΜΕ**

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ Πως βοηθούνται οι ασθενείς**

1. Ογκολογική ομάδα

2. Μόνο για θεραπευτικούς σκοπούς

* Όγκοι με μέγεθος επιτρεπτό για RFA
* Έλεγχος για εξωηπατικές μεταστάσεις με στόχο την αντιμετώπιση τους

3. Ασαφές το πλεονέκτημα όσον αφορά την διάρκεια και την ποιότητα της επιβίωσης

* Ανάγκη για συγκριτικές μελέτες με “standard” θεραπείες
* Στόχος η ανακούφιση του ασθενούς: σύγκριση με χημειοθεραπεία
* Στόχος η θεραπεία: σύγκριση με χειρουργική εκτομή

Η διαδερμικά κατευθυνόμενη θεραπεία όγκων προσφέρει εργαλεία που εξασφαλίζουν αισιόδοξα αποτελέσματα για την ελάσσονα επεμβατική θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων. Τα βασικά ερωτήματα που πρέπει να απασχολούν περιλαμβάνουν καθορισμό της κατάλληλης τεχνικής και μεθόδου για την νέκρωση των όγκων, επιλογή κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου με την οποία θα γίνει η καθοδήγησή της και η κλινική της παρακολούθηση, και ο προσδιορισμός της επίδρασης της στην κλινική πορεία.

Ο νουνεχής σχεδιασμός της θεραπείας, η κατάλληλη απεικονιστική καθοδήγηση, και η σωστή επιλογή της μεθόδου για την νέκρωση του όγκου έχει ως αποτέλεσμα την επιτυχή θεραπεία με ελάχιστες επιπλοκές.

**ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al (2001) Cancer statistics CA. Cancer J Clin 50:7–33
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1999) Cancer statistics CA. Cancer J Clin 49:8–31
3. Baker ME, Pelley R (1995) Hepatic metastases: Basic principles and implications for radiologists. Radiology 197:329–337
4. Miller CA, Ellison EC (1998) Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumours. Surg Oncol Clin N Am 7:863–887
5. Lehnert T, Golling M (2001) Indications and results of the resection of liver metastases. Radiologe 41:40–48
6. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J (1994) Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 343:1405–1410
7. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al (2000) Irinotecan combined with fluorouracil
8. and leucoverin for metastastic colorectal cancer: Irinotecan study group. N Engl J Med 343:905–914
9. Tournigand C, Andre T, Achille E et al (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22:229–237
10. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.
11. NEJM 341:2039–2048
12. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE (2005) Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 23:2038–2048
13. Meta-Analysis Group of Cancer (1996) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 88:252–258
14. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE (2005) Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 23:2038–2048
15. Hao CY, Ji JF (2006) Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006. Eur J Surg Oncol 32:473–483
16. Büchler P, Pfannschmidt J, Rudek B, Dienemann H, Lehnert T (2002) Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from noncolorectal and non-neuroendocrine carcinoma. Scan J Surg 91:147–154
17. Adam R, Delvart V, Pascal G et al (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. Ann Surg 240:644– 658
18. Topham C, Adam R (2002) Oncosurgery: A new reality in metastatic colorectal carcinoma. Semin Oncol 29(15):3–10
19. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK (2000) Treatment of intrahepatic malignancies with radiofrequency ablation: Radiologic- pathologic correlation. Cancer 88:2452–2453
20. Pennes HH (1948) Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. J Appl Physiol 1:93–122
21. Vauthey JN, et al. (2004) Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Annals of Surgery 239:722-30; discussion 30-2
22. Jarnagin WR, et al. (2002) Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. Annals of Surgery. 236:397-406; discussion-7..
23. Abdalla EK, et al. (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. Arch Surg. 137:675-80; discussion 80-1
24. Vauthey JN, et al. (2000) Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery. 127:512-9
25. Abdalla EK, et al. (2001) Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. The British Journal of Surgery. 88:165-75
26. Makuuchi M, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery. 1990 May;107(5):521-7
27. Azoulay D, et al. (2000) Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. Annals of Surgery. 232:1176-81.
28. Di Stefano DR, et al. (19930 Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. Radiology. 188:73-7
29. Kodama Y, et al. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. (2002) J Vasc Interv Radiol. 13:1233-7
30. Abulkhir A, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. (2008) Ann Surg. 247:49-57
31. Ribero D, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability, and outcome. (2007) The British Journal of Surgery. 94: 1386-94
32. Breedis C, Young G. (1954) The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol. 30:969-977
33. Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y et al. (1988) Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. Experience with lipiodol-doxorubicin and gelatin sponge (L-TAE). Cancer 61:238-242
34. Song SY, et al. (2001) Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors and clinical outcome. J Vasc Interv Radiol 12:313-320.
35. Kim W, Clark TWI, Baum RA, et al. (2001) Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 12:965–968.
36. Geschwind JF, Kaushik S, Ramsey DE, et al. Influence of a new prophylactic antibiotic therapy on the incidence of liver abscesses after chemoembolization treatment of liver tumors. J Vasc Interv Radiol 2002; 13:1163–1166.
37. Kiely JM, et al. (2006) Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. J Vasc Interv Radiol 17:47-53.
38. Pentecost MJ, et al.( 1993) Hepatic chemoembolization: safety with portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 4:347-351.
39. Charnsangavej, C. (1993) Chemoembolization of liver tumors. Semin Invest Radiol 10:150-160.
40. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC, et al. (1995) Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: post-treatment management and complications. J Surg Oncol 60:116 –121.
41. Brown DB, Fundakowski CE, Lisker- Melman M, et al. (2004) Comparison of MELD and Child-Pugh scores to predict survival after chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 15:1209 –1218.
42. Sakamoto I, et al. (1998) Complications associated with transcatheter embolization for hepatic tumors. Radiographics 18:605-619
43. Gates J, et al. (1999) Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications and when to worry. Radiographics 19:399-414.
44. Daniel B. Brown, et al.(2009) Quality Improvement Guidelines for Transhepatic Arterial Chemoembolization, Embolization, and Chemotherapeutic Infusion for syndrome after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 20(7) Supplement:S219-S226.e10
45. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. (2001) Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 12:321–326.
46. Yamaguchi A, Taniguchi H, Kunishima S et al (2000) correlation between angiographically assessed vascularity and blood flow in hepatic metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 89:1236-1244.
47. Lang EK, Brown CL Jr (1993) Colorectal metastases to the liver selective chemoembolization. Radiology 189:417-422.
48. Martinelli DJ, Walder S, Bakal CW et al. (1994) Utility of embolization or chemoembolization as second-line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. Cancer 74:1706-1712.
49. Telez C, Benson AB 3rd, Lyster MT et al. (1998) Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. Cancer 82:1250-1259.
50. Popov I Lanvnic S, Jelic S et al. (2002) Chemoenbolization for liver metastases from colorectal carcinoma: risk or benefit. Neoplasma 49:43-48.
51. Taniguchi H, Takahashi T, Yamaguchi T et al. (1989) Intraarterial infusion chemotherapy for metastatic liver tumors using multiple anti-cancer agents suspended in a lipid contrast medium. Cancer 64:2001-2006.
52. Therasse E, Breittmayer F, Roche A et al. (1993) Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastases. Radiology 189:541-547.
53. Hartnell GG (1999) Effectiveness and complications of treating neuroendocrine metastases, embolization versus chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 10:1416-1417.
54. Venook AP. (1999) Embolization and chemoembolization therapy for neuroendocrine tumors. Curr Opin Oncol 11:38-41.
55. [Edelhauser G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Edelhauser%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23169735), [Schicher N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schicher%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23169735), [Berzaczy D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Berzaczy%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23169735), et al. (2012) Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. [AJR Am J Roentgenol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169735) 199(6):1387-92.
56. [Brown RE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brown%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21396314), [Gibler KM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gibler%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21396314), [Metzger T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Metzger%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21396314), et al. (2011) Imaged guided transarterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin (DEBDOX) for hepatic metastases from melanoma: early outcomes from a multi-institutional registry. [Am Surg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396314) 77(1):93-8.
57. Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, et al. (2006) Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. Cancer Res. 15;66:1139-46.
58. Goldberg SN, Saldinger PF, Gazelle GS et al. (2000) Percutaneous tumor ablation: increased necrosis with combined radio-frequency ablation and intratumoral doxorubicin injection in a rat breast tumor model Radiology 220: 420-427.
59. D’Ippolito G, Ahmed M, Girnun GD et al. (2003) Percutaneous tumor ablation: reduced tumor growth with combined radio-frequency ablation and liposomal doxorubicin in a rat breast tumor model. Radiology 228: 112-118.
60. Srivastava P. (2002) Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. Nat. Rev. Immunol. 2:185-194.
61. Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M, et al(1995) A stress-induced 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. Int. J. Cancer 61:272-279.
62. Singh-Jasuja H, Hilf N, Arnold-Schild D, Schild H. (2001) The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system. Biol. Chem. 382:629-636.
63. De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. (1998) Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: a review of current techniques. Cardiovasc Intervent Radiol. 21:273-296.
64. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. Am J Roentgenol 2004;183:201–207.
65. [Goldberg SN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Goldberg%20SN%22%5BAuthor%5D), [Grassi CJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grassi%20CJ%22%5BAuthor%5D), [Cardella JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Cardella%20JF%22%5BAuthor%5D), et al. (2005) [Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Society%20of%20Interventional%20Radiology%20Technology%20Assessment%20Committee%22%5BCorporate%20Author%5D); Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. [Radiology](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Radiology.');) 235:728-39.
66. McDougal WS, [Gervais DA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gervais%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15947578), [McGovern FJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=McGovern%20FJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15947578), [Mueller PR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mueller%20PR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15947578)**. (**2005**)**Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. J Urol 174:61-63.
67. Kawamoto, [Permpongkosol S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Permpongkosol%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17374857), [Bluemke DA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bluemke%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17374857) et al. (2007) Sequential changes after radiofrequency ablation and cryoablation of renal neoplasms: role of CT and MR imaging. Radiographics; 27:343-355.
68. Gervais, [McGovern FJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=McGovern%20FJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15972400), [Arellano RS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arellano%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15972400) et al. (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR 185:64-71.
69. Padhani AR, Ollivier L. (2001) The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. Br J Radiol 74:983-6.
70. [Thanos L, Mylona S, Nikita A, et al.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200902?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (2007) Long-term outcome of a hepatocellular carcinoma 7(1/2) years after surgery and repeated radiofrequency ablation: case report and review of the literature. Cardiovasc Intervent Radiol. 30: 289-92. Review.
71. Thanos L, Ptohis N, Pomoni A, et al. (2010) [A unique case of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with more than 12 years overall survival: a case report.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253467) Case Report Med. 2010:151846
72. Hoeffel C, Pousset M, Timsit MO, et al. (2010) [Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204642) Eur Radiol. 20:1812-21.
73. Goldberg SN, Solbiati L, Gazelle GS,et al. (1997) Treatment of intrahepatic malignancy with radio-frequency ablation: radiologic–pathologic correlation in 16 patients (abstr). AJR 168 [American Roentgen Ray Society 97th Annual Meeting Program Book suppl]:121.
74. Thanos L, Mylona S, Ptohis N, et al. (2007) Over a decade treating hepatocellular carcinoma (HCC) percutaneously with radiofrequency thermal ablation (RFA). A worldwide experience. (Review article) Arch Med Scien 3:293-304.
75. Lim HK, Choi D, Lee WJ, et al. (2001) Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. Radiology 221:447–454.
76. Hyo K. Lim et al.(2001) Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Evaluation with Follow-up Multiphase Helical CT. Radiology. 221:447-454.
77. Kierans AS, Elazzazi M, Braga L, et al. (2010) [Thermoablative treatments for malignant liver lesions: 10-year experience of MRI appearances of treatment response.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093619) AJR Am J Roentgenol. 194:523-9.
78. Steiner P, Botnar R, Goldberg SN, et al. (1997) Monitoring of radio-frequency tissue ablation in an interventional MR environment: preliminary ex vivo and in vivo results. Invest Radiol 32:671–678.
79. Blokhuis T, van der Schaaf MC, van den Tol MP, et al. (2004) Results of Radio Frequency Ablation of Primary and Secondary LiverTumors: Long-term Follow-up with Computed Tomography and Positron Emission Tomography–18F-deoxyfluoroglucose. Scanning.Scand J Gastroenterol Suppl 241:93-97.
80. Liu CH, Arellano RS, Uppot RN, et al. (2010) Radiofrequency ablation of hepatic tumours: effect of post-ablation margin on local tumour progression [Eur Radiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Liu%20CH%2C%20Arellano%20RS%2C%20Uppot%20RN%2C%20Samir%20AE%2CGervais%20DA%2C%20Mueller%20PR) 20:877-885.
81. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. (2005) Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg 242:158-71.
82. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. (2005) Microwave ablation: principles and applications. Radiographics 25:S69-S83
83. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. (1998) A theoretical comparison of energy sources—microwave, ultrasound and laser—for interstitial thermal therapy. Phys Med Biol 43:3535–3547.
84. Burke DR, Lewis CA, Cardella JF, et al. (1997) Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage. Society of Cardiovascular and Interventional Radiology. J Vasc Interv Radiol 8:677-681.
85. Lewis CA, Allen TE, Burke DR, et al. (1997) Quality improvement guidelines for central venous access. The Standards of Practice Committee of the Society of Cardiovascular & Interventional Radiology. J Vasc Interv Radiol 8:475-479.
86. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. (2003) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 226: 441-451
87. [Mulier S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mulier%20S%22%5BAuthor%5D), [Mulier P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mulier%20P%22%5BAuthor%5D), [Ni Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ni%20Y%22%5BAuthor%5D), et al. (2002) Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. [Br J Surg.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Br%20J%20Surg.');)89:1206-1222.
88. [Llovet JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Llovet%20JM%22%5BAuthor%5D), [Vilana R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vilana%20R%22%5BAuthor%5D), [Brú C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Br%C3%BA%20C%22%5BAuthor%5D), et al. (2001) [Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Barcelona%20Cl%C3%ADnic%20Liver%20Cancer%20%28BCLC%29%20Group%22%5BCorporate%20Author%5D). Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. [Hepatology](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Hepatology.');) 33:1124-1129.
89. [Lee S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lee%20S%22%5BAuthor%5D), [Rhim H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rhim%20H%22%5BAuthor%5D), [Kim YS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kim%20YS%22%5BAuthor%5D), et al. (2009) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas: factors related to intraprocedural and postprocedural pain. [AJR Am J Roentgenol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'AJR%20Am%20J%20Roentgenol.');) 192:1064-1070.
90. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC 3rd, et al.(2006) [Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632692) AJR Am J Roentgenol. 186:S306-10.
91. Dodd ΙΙΙ GD, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L. (2005) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: post ablation syndrome. [AJR Am J Roentgenol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'AJR%20Am%20J%20Roentgenol.');) 185:51-57.
92. Bowles BJ, [Machi J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Machi%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11485520), [Limm WM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Limm%20WM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11485520), et al. (2001) Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. Arch Surg 136:864-9
93. De Baere T, [Elias D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Elias%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11090390), [Dromain C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dromain%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11090390), et al. (2000) Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year.AJR Am J Roentgenol, 175(6):1619-25
94. Curley SA, [Izzo F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Izzo%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10400029), [Delrio P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Delrio%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10400029) et al. (1999) Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann Surg 230(1):1-8.
95. Solbiati L, [Livraghi T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Livraghi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11568334), [Goldberg SN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Goldberg%20SN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11568334) et al. (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 221:159-166.
96. Jakobs TF, [Hoffmann RT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hoffmann%20RT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16739337), [Trumm C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Trumm%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16739337), et al. (2006) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. Anti-cancer Res;26:671-680.
97. Lencioni R, [Crocetti L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Crocetti%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15486530), [Cioni D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cioni%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15486530)et al. (2004) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results and new promises. Invest Radiol. 39:689-697.
98. Sorensen SM, [Mortensen FV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mortensen%20FV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17453491), [Nielsen DT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nielsen%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17453491).et al. (2007) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. Acta Radiol. 48:253-258.
99. Gillams AR, Lees WR. (2004) Radio-frequency ablation of colorectal metastases in 167 patients. Eur Radiol. 14:2261-2267.
100. Pawlik ΤΜ, [Scoggins CR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Scoggins%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15849507), [Zorzi D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zorzi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15849507) et al. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 241:715-22, discussion 722-4
101. Wood TF, Rose DM, Chung M et al. (2000) Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. Ann Surg Oncol 7(8):593-600.
102. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. (2004) Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 239:818-25; discussion 825-7.
103. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al. (2006) Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. Cancer J 12:318-26.
104. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al, (2008). Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. [Arch Surg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173) 143:1204-12.
105. Aloia [TA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aloia%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16702517), [Vauthey JN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vauthey%20JN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16702517), [Loyer EM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Loyer%20EM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16702517), et al, (2006). Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. [Arch Surg.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517) 141:460-6; discussion 466-7

# Berber E, Flesher N, Siperstein AE (2002) Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. World J Surg 26:985-90.

# Gilliams A, Cassoni A,Conway G, et al. (2005) Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. Abdom Imaging 30:435-41

1. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, et al. (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. Radiology 220:145-9.
2. Simon [CJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Simon%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16111466), [Dupuy DE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dupuy%20DE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16111466). (2005) Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 5:657-66.

# Jain [SK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jain%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12933465), [Dupuy DE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dupuy%20DE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12933465), [Cardarelli GA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cardarelli%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12933465), et al. (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary malignancies: combined treatment with brachytherapy. AJR 181(3):711-5.