



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário de Evidências e Recomendações para o uso de Ablação por
Radiofrequência em Tumores Hepáticos**

(Metástases Hepáticas de Tumores Colorretais)

de 2009.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação: Dr. Jonathas Stiff (jstiff@gmail.com), Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dra. Mariana Vargas Furtado.

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Especialista -

Dr. Alessandro B. Osvald

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Janeiro-2010:

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Fevereiro-2010:

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Março-2010:

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Março-2010:

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso da ablação por radiofrequência para o tratamento de tumores hepáticos elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessários são anexados classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer colorretal é uma das neoplasias malignas mais comuns com mais de 1.000.000 de novos casos em todo o mundo, resultando em mais de 500.000 mortes a cada ano²³. Cerca da metade dos pacientes com câncer colorretal desenvolve metástases a distância durante o curso de sua doença, sendo que aproximadamente 10 a 15% desses pacientes apresentarão metástases ressecáveis localizadas no fígado. Nesse subgrupo, a ressecção cirúrgica da metástase hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 20 a 40%, dependendo de outros fatores prognósticos como número e tamanho das lesões, margens livres de ressecção e doença extra-hepática no momento da cirurgia. Outros fatores menos importantes são: tempo entre a existência do tumor primário e o desenvolvimento da metástase hepática, estadiamento do tumor primário e nível do antígeno carcinoembrionário. Aproximadamente 61% dos pacientes têm recorrência da doença após a ressecção das metástases hepáticas. Apesar de não existir um ensaio clínico comparando quimioterapia e metastectomia hepática, a cirurgia é o tratamento de escolha de metástases hepáticas quando a ressecção radical é possível e quando não há evidências clínicas de doença extra-hepática²³.

Esses critérios se aplicam a apenas 10 a 20% dos pacientes, para os demais a quimioterapia sistêmica é a terapia de escolha. Mesmo não sendo capaz de aumentar diretamente a sobrevida, a quimioterapia pode reduzir o volume tumoral e possibilitar a ressecção efetiva de pacientes com doença irresssecável²¹. Uma variedade de alternativas terapêuticas tem sido desenvolvida incluindo infusão quimioterápica na artéria hepática, injeção percutânea de etanol, crioablação, terapia de coagulação por microondas, termoterapia induzida por laser e ablação por radiofrequência²¹

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Ablação Percutânea por Radiofrequência (ARF)

O tratamento ablativo mais utilizado é a injeção percutânea de etanol (IPE). Esta técnica atinge taxa de necrose entre 90 e 100% em lesões menores de 2 cm, mas essa taxa é reduzida a 70% em tumores entre 2 e 3 cm e a 50% em lesões entre 3 e 5 cm. A IPE necessita de sessões terapêuticas repetidas em dias separados e raramente atinge necrose completa em tumores maiores de 3 cm, o que pode ocorrer devido a presença de septos intra-tumorais. Por essa razão, técnicas alternativas ablativas vêm sendo desenvolvidas na tentativa de atingir a necrose em tumores maiores com menor número de

sessões terapêuticas. A ablação percutânea é uma das opções terapêuticas para pacientes com estágios precoces de hepatocarcinoma que não são candidatos à ressecção ou a transplante imediato.

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma técnica recentemente desenvolvida usada para gerar calor local, visando à coagulação e destruição de lesões malignas. Após anestesia local da pele, um eletrodo especial para ARF é posicionado de forma percutânea na lesão hepática guiada por ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Um gerador de corrente de radiofrequência é conectado e fixado nas costas do paciente. A energia é aplicada por poucos minutos gerando calor local e destruição tecidual com lesões esféricas de aproximadamente 3 a 5 cm de diâmetro (Figura 1a e 1b). Se necessário, o procedimento pode ser repetido para tratar lesões maiores ou para pacientes com mais de uma lesão hepática. A ARF pode ser aplicada de forma percutânea, laparoscópica ou intraoperatória¹. A indicação de cada uma dessas abordagens depende principalmente da acessibilidade da lesão, optando-se, na maioria dos casos, pela técnica percutânea.

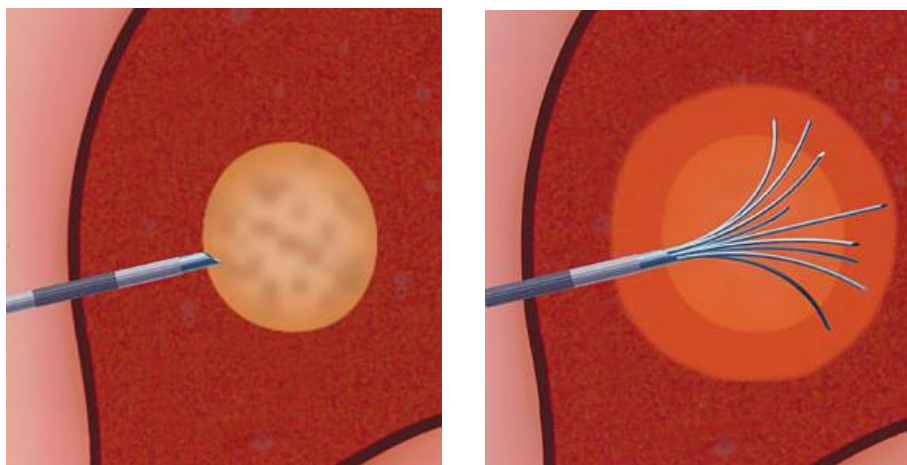


Figura 1a e 1b: técnica de ablação por radiofrequência.

Complicações e Riscos Relacionados à ARF

Em um estudo multicêntrico com 2320 pacientes envolvendo o tratamento de 3554 lesões, ocorreram seis mortes (taxa de mortalidade de 0,3%) incluindo duas causadas por falência de múltiplos órgãos após perfuração intestinal, um caso de choque séptico após peritonite por *Staphylococcus Aureus*, hemorragia massiva após ruptura do tumor e falência hepática após estenose do ducto biliar direito, e uma causa de morte súbita por causa desconhecida três dias após o procedimento. Cinquenta pacientes (2,2%) apresentaram complicações maiores. A disseminação tumoral ocorreu em 12 (0,5%) pacientes²⁴. Akahane et al.²⁵ avaliaram as complicações de uma série de 664 pacientes com 2140 lesões submetidos a 1000 sessões de ARF que estão listadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Complicações associadas a ARF ²⁵

Complicações	Nº de complicações	Prevalência (%)	
		Por Tratamento	Por Sessão
Maiores			
Disseminação Tumoral	15	1,5	0,7
Abscesso hepático necessitando de drenagem	7	0,7	0,3
Hemorragia necessitando de transfusão	4	0,4	0,2
Derrame Pleural necessitando de drenagem	4	0,4	0,2
Infarto Hepático	2	0,2	0,1
Fístula Bronco-biliar	2	0,2	0,1
Pneumotórax necessitando de drenagem	1	0,1	<0,1
Hemotórax necessitando de drenagem	1	0,1	<0,1
Peritonite biliar	1	0,1	<0,1
Penetração colônica	1	0,1	<0,1
Perfuração duodenal	1	0,1	<0,1
Penetração gástrica	1	0,1	<0,1
Menores			
Biloma	7	0,7	0,3
Trombose de Veia Porta	4	0,4	0,2
Hemobilia	3	0,3	0,1
Queimadura cutânea	3	0,3	0,1

3. Objetivo da Recomendação

Determinar as evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de ablação por radiofrequência (ARF) para o tratamento de metástases hepáticas de tumores colorretais.

4. Resultados da Busca da Literatura

Ablação por Radiofrequência para Metástases Hepáticas de Tumor Colorretal

Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: 1 avaliação localizada¹
- CADTH, HTA: não localizadas avaliações específicas;
- Diretrizes internacionais recentes: não localizadas
- Diretrizes nacionais: não localizadas;

Meta-análises e Revisões Sistemáticas: 2 revisões sistemática^{2,9}

Ensaio Clínico Randomizado (ECR): não localizados

Coortes e série de casos: 2 estudos^{10,20}

5. Síntese dos Estudos

5.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- O NICE (**National Institute for Health and Clinical Excellence**) em dezembro de 2009¹ publicou novo documento sobre o uso da ablação por radiofrequência para metástases hepáticas do tumor de cólon. Os autores relatam que há evidências sobre a segurança e eficácia da Ablação por Radiofrequência (RFA) em pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica. Abaixo será descrito os estudos avaliados pelo NICE.

Um estudo não randomizado que avaliou 46 pacientes tratados com RFA ou ressecção cirúrgica descritos em uma revisão sistemática² mostrou sobrevida média após o diagnóstico de metástases hepáticas de 44 meses para grupo da RFA e 54 meses para grupo da ressecção cirúrgica, a diferença estatística não foi informada. Nesta mesma revisão sistemática², 6 series de casos mostraram sobrevida entre 17% (após 11 meses de *follow-up*) e 88% (após 2 a 6 meses de *follow-up*), nos pacientes tratados com RFA. Outro estudo experimental não controlado (estudo retrospectivo)³ avaliou 418 pacientes com metástases de tumor de cólon para o fígado. Os pacientes que foram

tratados somente com ressecção cirúrgica (n = 190) tiveram uma sobrevida global de 73%, 65% e 58% para período de seguimento de 3,4 e 5 anos, respectivamente. Neste estudo 57 pacientes realizaram apenas RFA e a taxa de recorrência foi maior (84% versus 52% no grupo ressecção cirúrgica, p < 0,001). Setenta pacientes realizaram apenas quimioterapia. A sobrevida para pacientes com lesões irresssecáveis tratados com ARF + ressecção ou ARF isolada foi maior do que apenas com quimioterapia (P = 0,0017) , mas não houve diferença na sobrevida entre os pacientes tratados com RFA e ressecção cirúrgica ou RFA isolada (p = 0,36). **Gleisner AL e col⁴** publicaram recentemente (2008) um estudo prospectivo não randomizado com 258 pacientes e a sobrevida livre de doença ao longo de 3 anos de seguimento, foi significativamente maior nos pacientes tratados apenas com ressecção cirúrgica em comparação com o grupo que foi tratado com ressecção cirúrgica + RFA (40 % vs 34% ; p =0,01). A recorrência para qualquer órgão e recorrência local (fígado) foi significativamente maior nos subgrupos que realizaram ressecção cirúrgica e RFA ou RFA isolada. Os pacientes do grupo da ressecção cirúrgica (n = 192) tinham nódulos , em média, maiores do que os demais grupos (média de 3,5 cm). Entretanto, a média de nódulos por paciente neste subgrupo foi de 1 versus 5 nódulos por paciente no sugrupo da ressecção cirúrgica + RFA (p < 0,001). O subgrupo menor de pacientes que realizaram apenas RFA, teve um “n” de 11 pacientes sendo 5 deles com nódulos com apresentação muito próxima as veias hepáticas. **Siperstein A E e col⁵** publicaram série de casos de 243 pacientes com metástases hepáticas sem condições de ressecção, pacientes com doença em estágio avançado, realizaram um total de 292 RFA e a sobrevida foi de 20,2% em 3 anos e 18,4% em 5 anos. Pacientes com <3 lesões tiveram uma sobrevida maior do que aqueles com > 3 nódulos (p = 0,0018).

A Tabela 1 mostra os eventos adversos relatados nos estudos avaliados pelo NICE¹ nos pacientes que realizaram Ablação por Radiofrequencia (RFA) como tratamento das metástases hepáticas.

Tabela 1. Eventos adversos na ablação por radiofrequencia.

Evento	Frequencia	Referência do estudo
Hemorragia com necessidade de transfusão de sangue / abscesso / pneumotórax / pseudoaneurisma assintomático / complicações anestésicas	1% / 1 % / 0,2% / 0,2% / 0,2% → num total de 617 radioablações percutâneas guiadas por ecografia ou tomografia.	Gillams AR e col ⁶
Perfuração intestinal,	Até 33% de complicações	Sutherland LM e col ²

disseminação tumoral para o peritônio, estenose da árvore biliar, infecção da ferida operatória e sangramento pós-operatório. foram descritas nos estudos de série de casos publicados na revisão sistemática de Sutherland LM.

Biloma com drenagem percutânea / colangite/ dor persistente / pequeno hemoperitônio sem necessidade de intervenção / coleção subcapsular. 1% /1% / 2% / 2% /1% Veltri A e col⁷ respectivamente num total de 122 pacientes

Fístular bilio pleural seguida de abscesso intrahepático com necessidade de drenagem percutânea. 1 relato de caso Pende V e col⁸

5.2 Revisão Sistemática

Stang A e col⁹ publicaram em julho de 2009 uma revisão sistemática, não descrita no NICE. Os autores descrevem que o uso de RFA prolonga a sobrevida do paciente sem acrescentar morbidade significativa e deverá ser usado como terapia adjuvante a metastectomia e /ou quimioterapia em pacientes bem seleccionados, mas não há dados que suporte esta recomendação do uso desta tecnologia como uma alternativa à ressecção cirúrgica. Na tabela 2 vê-se um resumo dos principais estudos que compararam ressecção com radioablação (RFA).

Autor (ano)	Nº pacientes e técnica	Tamanho tumor (média)	Seguimento (média)	Sobrevida Global
Oshowo e col ¹¹ 2003	25 RFA	3 cm	18 meses	53% 3 anos
	20 Ressecção	4 cm		55% 3 anos

Aloia e col ¹² 2006	30 RFA	3 cm	31 meses	27% 5 anos
	150 Ressecção			71% 5 anos
White e col ¹³ 2007	22 RFA	2,4 cm	17 meses	28% 3 anos
	30 Ressecção	2,7 cm	68 meses	65% 5 anos
Park e col ¹⁴ 2008	30 RFA	2 cm	49 meses	19% 5 anos
	59 Ressecção	3,1 cm		48% 5 anos
Hur e col ¹⁵ 2008	25 RFA	2,5 cm	42 meses	25% 5 anos
	42 Ressecção	2,8 cm		50% 5 anos

5.3 Estudos prospectivos e séries de casos não descritas na revisão sistemática ou na diretriz do NICE.

- Berber E e col¹⁰** comparou o perfil clínico e a sobrevida de pacientes com metástases hepáticas isoladas que realizaram ressecção ou radioablação via laparoscópica para tratamento dos nódulos hepáticos. Cento e cinquenta e oito pacientes foram estudados (68 realizaram RFA e 90 ressecção hepática aberta). Os dados foram coletados prospectivamente para os pacientes que realizaram RFA e retrospectivamente nos pacientes que realizaram ressecção cirúrgica. Os pacientes do subgrupo da radiofrequência tinham um escore ASA maior e presença de doença extra-hepática. As principais indicações para escolha de RFA foram razões técnicas (n = 25); co-morbidades (n = 24); doença extra-hepática (n = 10) e decisão do paciente (n = 9). A taxa de complicações foi de 31,1 % (n = 28) no grupo da ressecção cirúrgica versus 2,9% (n = 2) no grupo que realizou ablação do nódulo metastático por radiofrequência via laparoscópica. A sobrevida média foi de 24 meses nos pacientes do grupo da radiofrequência (RFA) com doença extra-hepática; 34 meses nos pacientes com RFA sem doença extra-hepática e 57 meses no grupo da ressecção cirúrgica (p < 0,0001). A sobrevida em 5 anos foi de 30% para pacientes que realizaram RFA e 40% para os pacientes do grupo da ressecção cirúrgica (p = 0.35).

Comentário: este estudo não randomizado mostrou que a curva de sobrevida está relacionada com a presença de doença extra-hepática e que os pacientes que realizaram RFA tinham um perfil de co-morbidades maior do que aqueles que foram tratados com

ressecção cirúrgica. A favor da RFA, neste estudo, esta a taxa de complicações, que foi significativamente menor nos pacientes que foram tratados com RFA.

- **Abitabile e col²⁰** em 2006 avaliaram pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais tratados com ARF. Quarenta e sete pacientes com 147 lesões metastáticas foram tratados com ARF. A maioria dos procedimentos foi realizada por um acesso cirúrgico aberto (n=47), alguns em combinação com outros procedimentos com ressecção hepática (n=9), ligadura veia hepática (n=7) ou ambos (n=1). O acesso percutâneo foi usado em 23 intervenções. Todos os pacientes foram acompanhados com tomografia computadorizada com contraste e testes laboratoriais, incluindo o antígeno carcinoembrionário (CEA). Não houve mortalidade relacionada à ARF. O seguimento após o diagnóstico de metástase hepática foi de 33 meses. A morbidade relacionada ao procedimento foi de 7%. Após a ARF a sobrevida mediana foi de 39 meses, sendo 88%, 80% e 57% respectivamente no primeiro, segundo e terceiro anos. A recorrência local foi de 8,8% e 1,6% para metástases menores de 3 cm. Os autores concluem que o controle tumoral local foi excelente e a sobrevida para pacientes com metástases irresssecáveis foi melhor em comparação com a sobrevida seguindo o curso natural da doença ou quimioterapia.

Comentário: O delineamento do estudo não permite que os autores cheguem a tais conclusões já que foi um estudo não controlado.

6. Benefícios Esperados

➤ *Desfechos Primordiais:*

- Séries de casos e estudos prospectivos bem como retrospectivos relatando sobrevida em 5 anos de 18 a 28 %.
- Nos estudos avaliados não houve mortalidade descrita como secundária ao procedimento de radioablação.

➤ *Desfechos Secundários:*

- Estudos não randomizados e série de casos mostrando uma incidência de eventos adversos e complicações do procedimento de até 33% (ver tabela 1 com as referências).
- Recorrência local variou de 4% após seguimento médio de 15 meses (6 estudos de série de casos) a 55% em outro estudo com seguimento médio de 18 meses².

7. Interpretação e Recomendações

1. Não há evidências científicas até o momento demonstrando que o uso clínico da ablação por radiofrequência para o tratamento de metástases hepáticas de tumores colorretais é melhor, pior ou igual ao tratamento padrão (metastectomia hepática).

Essa recomendação baseia-se na ausência de ensaios clínicos randomizados ou resultados consistentes em séries de casos comparando as duas modalidades de tratamento (ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência) em pacientes com as mesmas características clínicas, tamanho, número e localização do tumor.

2. Estudos experimentais não randomizados e série de casos descrevem que há evidências sobre a segurança e eficácia da Ablação por Radiofrequencia (RFA) em pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica, especialmente naqueles com doença ressecável extra-hepática e tumores <3cm.

Grau C de Recomendação

8. Referências Bibliográficas

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. IPG 327. Issue date: December 2009. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG327FullGuidance.pdf>.
2. Sutherland et al. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors A Systematic Review. Arch Surg. 2006;141:181-0.

3. Abdalla E K, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004;239: 818–825.
4. Gleisner AL; Choti MA; Assumpcao L; Nathan H; Schulick R, Pawlik T. Recurrence and Survival Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation and Combined Resection-Radiofrequency Ablation. *Arch Surg* 2008; 143(12):1204-1212.
5. Siperstein AE; Berber E; Ballem N; Parikh RT . Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):559-65; discussion 565-7.
6. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *European Radiology* 2009, 19:1206-13.
7. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti L et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovascular & Interventional Radiology* 2008, 31:948-956.
8. Pende V, Marchese M, Mytugbabu N et al. Endoscopic management of biliopleural fistula and biloma after percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66:616-618.
9. Stang A; Fischbach R; Teichmann W; Bokemeyer C; Braumann D .A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1748-56.
10. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1967-72.
11. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Brit J Surg* 2003;90:1240-3.
12. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer E, et al. Solitary colorectal liver metastasis:resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-7.

13. White RR, Avital I, Sofocleous CT, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal metastasis. *J Gastrointest Surg* 2007;11:256-63.
14. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008;15:227-32.
15. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency of solitary colorectal metastases. *Am J Surg* 2008 {epub before of print}.
16. Solbiati L et al. Outcome and long-term survival of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with percutaneous cool-tip radiofrequency ablation [abstract]. *Radiology*. 2001;221:625-626.
17. Cuschieri A et al. Initial experience with laparoscopic ultrasoundguided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy*. 1999;31:318-321.
18. Oshowo A et al. Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:244-247.
19. Chung MH et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: a phase 2 trial. *Surg Endosc*. 2001;15:1020-1026.
20. Abitabile P et al., Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis, *EJSO* (2006), doi:10.1016/j.ejso.2006.10.040.
21. Gillams AR et al. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* (2004) 14:2261–2267.
22. Abdalla E K et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004;239: 818–827

23. Tol J et al. Treatment of liver metastases from colorectal cancer. *The Netherlands journal of Medicine*. 2006(6): 5; 133-5.
24. Bruix J. *Hepatocellular Carcinoma*. Permanyer Publications, 2004. pg 133.
25. Akahane M et al. Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Imaging Spectrum and Management. *RadioGraphics* 2005; 25:S57–S68 . Published online 10.1148/rg.25si055505.
26. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):493-508. Epub 2009 Oct 19.