

I trattamenti percutanei dell'epatocarcinoma

Percutaneous ablation of the hepatocellular carcinoma

Francesco Iovino*, A. Barbarisi**, Pasquale Pio Auriemma*, Nicola Cautero*

* Division of Surgery, Department of Anesthesiological, Surgical and Emergency Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy

** Liver and Multivisceral Transplant Center, Department of General Surgery, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Riassunto

L'epatocarcinoma (HCC) su cirrosi rappresenta la quinta causa di morte per cancro nel mondo. La terapia di scelta è quella chirurgica, ma solo il 30-40% dei pazienti sono candidati alla resezione ed al trapianto. Dunque la maggioranza dei pazienti con HCC viene sottoposta a trattamenti percutanei, che hanno un valido ruolo palliativo in quanto capaci di rallentare la crescita tumorale e di aumentare la sopravvivenza. L'alcolizzazione, la termoablazione con radiofrequenza (REA) e la chemioembolizzazione (TACE) sono le metodiche più utilizzate. Negli ultimi due decenni la termoablazione con radiofrequenza rappresenta la metodica più studiata in quanto consente di trattare lesioni fino a 5 cm in una sola seduta. L'associazione delle tre metodiche ha dimostrato un valido sinergismo consentendo di trattare con maggiore efficacia HCC voluminosi, con minori effetti collaterali, riducendo il rischio di recidiva e migliorando la sopravvivenza. L'HCC necessita durante la sua storia naturale di più interventi terapeutici, possibilmente ripetibili, semplici, a basso rischio ed a basso costo. È fondamentale ricordare che la molteplicità di presentazioni del-

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) on cirrhosis is the fifth cause of cancer death in the world. The treatment of choice is surgery, but only 30-40% of patients are candidates for resection and transplantation. Thus, the majority of patients with HCC is subjected to percutaneous treatments, which have a useful palliative rôle in that they can slow tumour growth and increase survival. Alcoholization, radiofrequency ablation (RFA) and chemoembolization (TACE) are the most commonly used methods. Over the past two decades, radiofrequency ablation has been the most studied method since it allows to treat lesions up to 5 cm in a single session. The combination of the three methods showed a good synergy allowing for treatment of large HCC more effectively, with fewer side effects, reducing the risk of recurrence and improving survival. HCC may require multiple, possibly repeatable, simple, low-risk and low cost, therapeutic interventions during its natural history. It is important to remember that the multiplicity of presentations of HCC (location, size, degree of vascularization, type, degree of differentiation, status of

Received/Pervenuto 15.5.2012 - Accepted/Accettato 26.9.2012

Address/Indirizzo: Francesco Iovino, MD, PhD, Department of Anesthesiological, Surgical and Emergency Sciences, Second University of Naples, Piazza Miraglia 1, 80138 - Naples, Italy - Tel. +39-081-5665249 - Fax +39-081-5665245 - E-mail: francesco.iovino@unina2.it

L'HCC (sede, dimensioni, grado di vascolarizzazione, tipo, grado di differenziazione, stato di funzionalità epatica, età) sottintende una scelta personalizzata della strategia terapeutica difficilmente attuabile seguendo le rigide *flow-chart* ufficiali. Esclusi i pazienti candidati al trapianto o alla resezione, oggi la maggioranza dei pazienti con HCC in stadio "precoce" ed una selezione dei pazienti in stadio "intermedio", sono candidati alla termoablazione con RFA o alla TACE selettiva. Eur. J. Oncol., 17 (3), 141-147, 2012

***Parole chiave:* epatocarcinoma, trattamenti percutanei, terapia palliativa**

L'epatocarcinoma (HCC) su cirrosi rappresenta la quinta causa di morte per cancro nel mondo (1-3). Fino a circa 30 anni fa la sua diagnosi suscitava poco interesse per il fatto che quasi sempre si trattava di tumori molto avanzati per i quali non era proponibile alcuna terapia. Negli ultimi anni le cose sono notevolmente cambiate. Oggi si sa molto di più sulla carcinogenesi e sulla storia naturale di questa neoplasia e grazie a programmi di *screening* ed a mezzi diagnostici sempre più sofisticati si arriva a diagnosi molto precoci. L'HCC in stadio iniziale se viene trattato ad intento curativo ha una sopravvivenza a 5 anni del 70%. Mentre se non viene trattato la sopravvivenza mediana è di 6-12 mesi con pochi sopravvissuti oltre i 3 anni (4). La terapia di scelta per l'HCC è quella chirurgica. Purtroppo solo il 30-40% dei pazienti sono candidati alla resezione ed al trapianto (5-6). Le cause più frequenti di esclusione dalla terapia chirurgica sono il numero, la sede e le dimensioni delle lesioni, l'invasione vascolare, l'insufficienza del fegato residuo, le metastasi a distanza e la presenza di comorbidità (7). Il problema è aggravato anche dalla insufficiente disponibilità di organi per carenza di donatori. Dunque la maggioranza dei pazienti con HCC viene sottoposta a trattamenti locoregionali, che hanno un valido ruolo palliativo in quanto capaci di rallentare la crescita tumorale e di aumentare la sopravvivenza. In letteratura esistono diversi trattamenti loco regionali (Tabella 1). Tra questi l'alcolizzazione, la termoablazione con radiofrequenza e la chemioembolizzazione sono

liver function, age) implies a choice of customized therapeutic strategies which may turn difficult to implement according to rigid official flow charts. Excluding patients who are candidates for resection or transplantation, today the majority of patients with HCC in the "early" and a selection of patients with stage "intermediate", are candidates for ablation with RFA or selective TACE. Eur. J. Oncol., 17 (3), 141-147, 2012

***Key words:* hepatocellular carcinoma, percutaneous ablation, palliative therapy**

Tabella 1 - Elenco di trattamenti loco regionali

- Crioterapia
- PEI (Percutaneous Ethanol Injection)
- PAI (Percutaneous Acetic Acid Injection)
- LITT (Laser-induced thermal Therapy)
- HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)
- MCT (Microwave Coagulation Therapy)
- TACE (Transarterial Chemoembolization)
- RFA (Radiofrequency Ablation)

più utilizzati. I trattamenti loco regionali hanno diversi vantaggi: risparmiano il tessuto non tumorale, sono ripetibili, hanno minor rischio di complicanze gravi e mortalità rispetto alla chirurgia. Il limite fondamentale è dato dalla mancanza dell'esame istologico della lesione trattata. Ciò rende impossibile giudicare precocemente se un trattamento è stato completo per valutare il rischio di recidiva intralesionale.

L'alcolizzazione ossia l'iniezione di etanolo per via percutanea direttamente nel tumore (PEI), fu ideata per la prima volta ed in contemporanea nell'ospedale di Vimercate (MI) in Italia ed all'università di Chiba in Giappone negli anni '80. La prima pubblicazione su rivista internazionale fu fatta da Livraghi nel 1986 (8). La PEI determina necrosi completa nel 70-80% dei casi di HCC singoli < 3 cm, con sopravvivenza a 5 anni del 50 % in pazienti Child A (Tabella 2). L'efficacia della metodica è attribuita alla presenza di una capsula nella maggioranza degli HCC e al fatto che il tessuto tumorale ha una consi-

Tabella 2 - Sopravvivenza a 3-5 anni di pazienti Child A con HCC precoce trattati con PEI

Autore	Anno	Diametro (cm)	N. pazienti	3 anni (%)	5 anni (%)
Livraghi (9)	1995	< 5	293	79	47
Ebara (10)	1995	< 3	112	67	56
Ryu (11)	1997	< 3	110	71	53
Lencioni (12)	1997	< 3	70	89	63
Yamamoto (13)	2001	< 3	39	82	59

stenza meno compatta rispetto al parenchima cirrotico circostante, rendendo più uniforme la diffusione dell'etanolo nel tumore e meno nel tessuto circostante. In realtà negli HCC per determinare una necrosi tumorale completa sono necessarie più sedute di iniezione di etanolo (14-17). Negli ultimi due decenni nella pratica clinica si è diffusa la termoablazione con radiofrequenza (RFA), che rispetto alla PEI consente di distruggere con una sola applicazione HCC anche > 3 cm. Esistono in commercio diversi apparecchi per la termoablazione con radiofrequenza, ma il più utilizzato è il R.I.T.A. (Radiofrequency Interstitial Thermal Ablation). L'apparecchio è costituito da un generatore di corrente alternata, da un elettrodo dispersivo e da un agolettrodo attivo che viene posizionato nel tessuto tumorale. La corrente alternata prodotta dal generatore viene trasferita attraverso l'ago nella lesione provocando un'agitazione ionica attorno all'elettrodo con conseguente riscaldamento tissutale. La differenza tra calore generato e calore perduto attraverso i vasi sanguigni satelliti è la reale quantità di calore responsabile della termoablazione, che si manifesta con necrosi coagulativa. In un lavoro sperimentale condotto su cavie e maiali è stato dimostrato che le dimensioni delle lesioni termiche sono correlate alla temperatura somministrata, alla durata del trattamento e alle dimensioni dell'agolettrodo (14-18). All'inizio dell'impiego della metodica era possibile trattare lesioni fino a 3 cm. Oggi, grazie ai nuovi generatori, ad ago elettrodi con un maggior numero di punte e ad artifici di tecnica, è possibile trattare lesioni fino a 5 cm di diametro in una sola seduta. La termoablazione con RFA può essere eseguita per via percutanea, "a cielo aperto" o per via laparoscopica in base alla sede e al numero delle lesioni da trattare, in anestesia generale con intubazione oro-tracheale oppure in anestesia locale con sedazione cosciente. La via laparotomica e laparoscopica sono da preferire in caso di lesioni sottoglissoniane, in vi-

cinanza di anse intestinali o colecisti, in modo da posizionare l'ago sotto controllo visivo, oppure in caso di lesioni localizzate in segmenti difficili da raggiungere per via percutanea, quali il IV posteriore il VII, l'VIII e il I segmento, per i quali è utile mobilizzare il fegato. In tutti i casi è indispensabile che l'HCC sia visibile all'ecografia e che l'agolettrodo venga inserito nella lesione sotto controllo ecografico. A fine trattamento l'ecografia ci consente di verificare l'area trattata, che appare iperecogena per la comparsa di tessuto necrotico e per la formazione di microbolle, e di valutare la comparsa di eventuali complicanze. Quando l'HCC supera i 3 cm oppure ha una forma irregolare il rischio di recidiva è piuttosto elevato. Infatti è stato stimato che se il margine della lesione trattata è > di 3 mm il rischio di recidiva è 0%, se è 2-3 mm è 6%, se è 1-2 mm è 19% se è < 1 mm è 23% (22). In realtà il rischio di recidiva è legato anche alla presenza di satellitosi e alla vicinanza di grossi vasi ematici e dotti biliari che impediscono il raggiungimento di una temperatura adeguata per la termoablazione (23-28). Secondo linee guida americane e giapponesi, la radiofrequenza può essere impiegata sia per il trattamento palliativo di HCC non candidati alla chirurgia in pazienti Child- Pugh A e B sia ad intento curativo per HCC candidati alla chirurgia (\leq di 3 lesioni e ciascuna \leq 3 cm), ma non operabili per comorbidità (29). La RFA può essere utilizzata anche in combinazione alla chirurgia in caso di malattia bilobare e per il trattamento di recidive dopo chirurgia. Nei pazienti in attesa di trapianto può evitare la fuoriuscita dalla lista trapianti fino al 20% dei casi (30, 31). La termoablazione con RFA è controindicata per HCC superficiali o in prossimità di grossi vasi, vie biliari, colecisti, intestino ed in pazienti con disturbi coagulativi (PT < 40% - PLT < 40.000) per rischio di complicanze maggiori o di recidiva per trattamento incompleto. Nei pazienti cirrotici Child C la RFA non viene impiegata sia per il

maggior rischio di complicanze sia per il fatto che non ci sono vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto ai non trattati (32).

La chemioembolizzazione è una procedura di radiologia interventistica che consiste nell'iniezione di un chemioterapico emulsionato con un mezzo di contrasto oleoso (Lipiodol Ultrafluido o LUF) nei vasi arteriosi afferenti al HCC e cateterizzati selettivamente mediante accesso percutaneo trans femorale. I rami arteriosi vengono successivamente embolizzati con particelle di Spongostan che si riassorbono in circa 15-20 giorni.

Il razionale della TACE si basa sul fatto che l'HCC è vascolarizzato prevalentemente dall'arteria epatica a differenza del restante parenchima, che ha una vascolarizzazione prevalentemente portale.

L'impregnazione del tessuto neoplastico da parte della miscela oleosa consente di ottenere una concentrazione del chemioterapico nella neoplasia certamente superiore a quella raggiungibile con la chemioterapia sistemica. L'azione terapeutica viene potenziata dall'ischemia del tessuto neoplastico provocata dal LUF e dalla successiva embolizzazione. La TACE può essere proposta nei pazienti con HCC non resecabile, nei pazienti non trapiantabili oppure in lista di attesa per evitare la *drop-out*, e nei pazienti ai quali non può essere praticata la termoablazione percutanea con RFA per la posizione del nodulo (superficiale, sottodiaframmatico, pericolecistico, ecc). La selezione dei pazienti da sottoporre a TACE è tuttavia complicata dalla coesistenza della cirrosi epatica, la cui evoluzione influisce sui risultati e sulle possibili complicanze della procedura. Infatti secondo molti Autori la TACE è indicata solo nei pazienti con tumori in stadio B e C, con HCC singoli > 5 cm o multinodulari con almeno 3 noduli > 3 cm (11, 19-21). Sono ritenute controindicazioni l'età > 75 anni, l'epatopatia avanzata con classe C secondo Child-Pugh, l'encefalopatia, l'ascite refrattaria, l'invasione vascolare, gli *shunts* porto-sistemici, il flusso portale epatofugo, la localizzazione extraepatiche, l'insufficienza renale, la piastrinopenia < 50.000, l'attività protrombinica < 50%, la leucopenia < 3000, una frazione di eiezione cardiaca < 50% (23). Benché queste indicazioni possano sembrare troppo restrittive, bisogna considerare che la TACE è una procedura invasiva che, oltre alle complicanze legate al cateterismo arterioso, può com-

portarne altre, anche di notevole gravità, provocate dall'azione dei farmaci chemioterapici e dell'ischemia indotta sul parenchima epatico e sugli organi adiacenti, come la colecisti, il duodeno e lo stomaco. Nei pazienti in lista di attesa per trapianto o resezione la TACE viene utilizzata per controllare la crescita tumorale e quindi per rendere resecabili tumori altrimenti non resecabili e per evitare la fuoriuscita dei pazienti dai criteri di indicazione al trapianto (28). L'associazione della chemioembolizzazione con la PEI e/o la RFA ha dimostrato inoltre un valido sinergismo consentendo di trattare HCC fino ad 8 cm con minori effetti collaterali e con un aumento della sopravvivenza comparabile a quella ottenuta con la resezione chirurgica. Numerosi studi hanno dimostrato che la TACE è capace di ridurre la crescita neoplastica, di determinare necrosi tumorale e ridurre il livello di alfa-fetoproteina in una percentuale variabile dal 16% al 55% dei pazienti (11, 20-22). Le complicanze della TACE, che comprendono insufficienza epatica, shock settico, colecistiti, ascessi epatici, embolia polmonare, emorragia gastrointestinale e stenosi ischemiche, dipendono sia dalla procedura ma anche dall'estensione del territorio epatico embolizzato. È preferibile eseguire sempre una TACE segmentaria o sub segmentaria per compromettere al minimo il parenchima epatico e ridurre la gravità della sindrome postembolizzazione. La TACE può essere ripetuta dopo due mesi dalla procedura precedente e successivamente ogni sei mesi fino a raggiungere un numero medio di procedure/paziente di tre (30). I controlli clinici ed ematochimici nei pazienti trattati vanno ripetuti ogni tre mesi, quelli strumentali con ecografia con contrasto o TC con mezzo di contrasto ogni sei mesi. A tutt'oggi è difficile fare una valutazione comparativa dei risultati per la notevole variabilità dei criteri di selezione dei pazienti e delle modalità di esecuzione della procedura. Infatti negli studi pubblicati sono state eseguite iniezioni lobari e segmentarie, con diverso dosaggio di vari farmaci e del LUF, con agenti emboligeni riassorbibili o permanenti, con intervallo di tempo variabile fra le procedure (28). L'efficacia della procedura sulla sopravvivenza è ancora oggi discussa anche se recentemente alcuni studi hanno dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza nei pazienti trattati, rispetto a quella dei gruppi di controllo (Tabella 3).

Tabella 3 - Sopravvivenza a due anni dei pazienti con HCC non resecabile sottoposti a TACE

Autore (anno)	N. pazienti	Sopravvivenza		p
		Trattati	Controlli	
Trinchet (1995) (38)	96	38%	26%	ns
Bruix (1998) (25)	80	49%	50%	ns
Pelletier (40)	73	24%	25%	ns
Lo (2002) (39)	80	31%	11%	0.002
Llovet (2002) (30)	75	63%	27%	0.009

Una recente metanalisi sui trattamenti loco regionali ha messo in evidenza che in letteratura esistono prevalentemente esperienze singole e pochi *trials* prospettici randomizzati, soprattutto con la chirurgia. In realtà il confronto con la chirurgia non viene considerato etico in quanto la RFA è considerata inferiore alla chirurgia in termini di sopravvivenza a lungo termine (33). Nello stesso lavoro è stato evidenziato che la RFA è la metodica più studiata per gli HCC non resecabili, che la PEI e RFA hanno uguale efficacia per HCC < 2 cm, che la RFA offre risultati migliori della PEI per HCC > 2 cm. Inoltre si evince che la RFA e la PEI hanno una mortalità di 0.3% e 0.09% ed un tasso di complicanze maggiori di 2.1% e 3.2% rispettivamente nella maggior parte delle esperienze. Ultima informazione riportata estremamente interessante è che l'approccio multimodale (RFA+PEI o TACE) consente di trattare più efficacemente lesioni > 3 cm. Nel 2006 due *trials* prospettici randomizzati tra chirurgia e RFA per piccoli HCC non hanno messo in evidenza differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza a distanza e di recidiva locale (33-34). Nel 2008 Livraghi ha pubblicato risultati ottenuti con la RFA nel trattamento di HCC < 2 cm, in pazienti Child A con PS 0-1. La recidiva locale si è avuta in 2 pazienti (0.9%). Il controllo locale è avvenuto nel 97.2% dei casi (212/218), la sopravvivenza globale a 3 anni e a 5 anni è stata del 76% e 55%, le complicanze maggiori 1.8%, la mortalità 0%. Il rischio di colonizzazione neoplastica della parete addominale è stato di 0.5% (36). In questo lavoro l'autore si chiede se la chirurgia rappresenta ancora la sola terapia di riferimento per piccoli HCC resecabili.

In conclusione l'HCC è una malattia d'organo, è multicentrico nel 50% dei casi e tende a recidivare

(36). Il 93% dei pazienti operati per HCC < 2 cm sviluppa nuovi noduli di HCC entro 5 anni (37). Pertanto l'HCC necessita durante la sua storia naturale di più interventi terapeutici, possibilmente ripetibili, semplici, a basso rischio ed a basso costo. Dunque ogni terapia è palliativa ed ha lo scopo di migliorare la sopravvivenza. È fondamentale ricordare che la molteplicità di presentazioni dell'HCC (sede, dimensioni, grado di vascolarizzazione, tipo, grado di differenziazione, stato di funzionalità epatica, età) sottintende una scelta personalizzata della strategia terapeutica difficilmente attuabile seguendo le rigide *flow-chart* ufficiali. Esclusi i pazienti candidati al trapianto o alla resezione, oggi la maggioranza dei pazienti con HCC in stadio "precoce" ed una selezione dei pazienti in stadio "intermedio", sono candidati alla termoablazione con RFA o alla TACE selettiva.

Bibliografia

1. Andriulli A, de Sio I, Solmi L, *et al.* Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1355-63.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatology* 2001; 35: 421-30.
3. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, *et al.* Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1168-73.
4. Ikeda M, Okada S, Ueno H, *et al.* Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 322-6.
5. Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, *et al.* The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 194-8
6. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, *et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40.
7. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, *et al.* and the Italian Cooperative HCC Study Group. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 cirrhotic patients. *J Hepatol* 1995; 22: 522-6.

8. Livraghi T, Festi D, Monti F, *et al.* US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161: 309-12.
9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
10. Ebara M, Kita K, Sugiura, *et al.* Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 195 (2): 371-7.
11. Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T, *et al.* Therapeutic results of resection, TAE and PEI in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 251-7.
12. Lencioni R, Paolicchi A, Bertolozzi C. Percutaneous alcohol administration for hepatocarcinoma: long-term results. *Radiol Med* 1997; 94 (1-2): 8-13. Italian.
13. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, *et al.* Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34: 707-13.
14. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, *et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-8.
15. Livraghi T, Meloni F, Corso R, Rampoldi A. Comparison between RF ablation and TACE in the treatment of multifocal hepatocellular carcinoma: preliminary experience. *Radiology* 2000; 217: S787.
16. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, *et al.* Percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study of the treatment of focal liver tumors. *Radiology* 2003; 226: 441-51.
17. Llovet JM, Funster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
18. Llovet JM, Real MI, Montana X, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-8.
19. Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y, *et al.* Transcatheter hepatic subsegmental arterial chemoembolization therapy for small hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 1994; 35: 576-80.
20. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1988;170: 1015-22.
21. 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.
22. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, *et al.* Radiofrequency ablation of hepatic metastases with cooled-tip electrodes: Results in 33 patients. *Radiology* 1997; 205: 367-73.
23. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, *et al.* Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection: a single center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-5.
24. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, *et al.* Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995; 197: 812-8.
25. Bruix J, Llovet JM, Castells A, *et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83.
26. Cammà C, Schepis F, Orlando A, *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47-54
27. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61.
28. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990; 66: 1897-2003.
29. Lee SH, Hahn ST, Park Sh. Intraarterial lidocaine administration for relief of pain resulting from transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: its effectiveness and optimal timing of administration. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24: 368-71.
30. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
31. Pelletier G, Roche A, Ink O, *et al.* A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-84.
32. Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A, *et al.* Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13: 995-9.
33. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2011; 98: 1210-24.
34. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy

- and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
35. Lu MD, Kuang M, Liang LJ, *et al.* Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 801-5.
 36. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, *et al.* Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-9.
 37. Nakashima O, Kojiro M. Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastases? A viewpoint in terms of pathology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 404-9.
 38. Trinchet JC, Mathieu D, Beaugrand M. Is there a place for arterial chemoembolization of the liver in the treatment for hepatocellular carcinoma? *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19 (12): 967-9. Review.
 39. Lo CM, Ngan H, Tzo WK, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-117.
 40. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, *et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 129-134.

