

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHC

Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire en 2010

Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: update in 2010

Marc Giovannini

Institut Paoli-Calmettes, Responsable de l'Unité d'Exploration Médicochirurgicale Oncologique et de l'Unité d'Endoscopie, 232, boulevard Sainte-Marguerite, F-13273 Marseille Cedex 9
uemco@marseille.fnclcc.fr

■ Résumé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes dans le monde. Jusqu'à présent, le seul traitement considéré comme curatif est la chirurgie. Suivant les séries, une survie à 5 ans est alors possible pour 12 à 46 % des patients.

L'injection percutanée d'alcool a été, au début des années 80, la première technique de traitement local du petit CHC de moins de 3-5 cm unique. Depuis, d'autres techniques percutanées sont

apparues comme la thermoablation par radiofréquence. Le traitement par radiofréquence est aujourd'hui le meilleur traitement percutané d'un CHC sur cirrhose Child-Pugh A ou B unique de moins de 4 cm de diamètre ou multiple ($n < 3$, de moins de 3 cm). Ce traitement peut représenter une alternative à la chirurgie d'exérèse. En cas de contre-indications à la radiofréquence, l'injection intratumorale d'acide acétique ou d'alcool absolu peut être un traitement efficace.

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire, Traitements percutanés, Alcoolisation, Radiofréquence

■ Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy worldwide. Surgical resection can be a curative treatment for HCC. However, this cancer is usually associated with liver cirrhosis or chronic hepatitis, so most patients with HCC are not candidates for surgical resection owing to poor hepatic reserve. Several minimally invasive techniques, such as percutaneous ethanol injection, percutaneous microwave coagulation, radiofrequency thermoablation (RFTA), interstitial laser photocoagulation and percutaneous acetic acid injection, have been used to treat HCC.

Percutaneous ethanol injection have been the most widely performed local treatment for small HCCs. The prognosis of patients with HCCs less than or equal to 3 cm in diameter who are treated with percutaneous ethanol injection is comparable to that of patients who are treated with surgical resection. Recent reports have indicated that RFTA is very effective for local control of small HCCs. It appears RFTA might be an alternative to percutaneous ethanol injection and also to surgery.

Keywords

Hepatocellular carcinoma, Percutaneous therapy, Alcohol injection, Radiofrequency ablation

■ Introduction

Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC) est actuellement, au niveau mondial, le 5^e cancer le plus fréquent et la 3^e cause de décès par cancer.

Malgré les progrès de la chirurgie de résection et de la transplantation hépatique, le taux de survie à 5 ans du CHC reste faible puisqu'il est inférieur à 10 % en Europe et aux États-Unis. En France, l'alcool est responsable de 70 % des CHC ces dix dernières années et le nombre de nouveaux cas, qui est de 6 500 par an, est en augmentation. L'amélioration de la prise en charge des malades atteints de cirrhose, l'épidémie d'hépatite C et, probablement, le rôle joué par les hépatopathies métaboliques, expliquent en grande partie l'augmentation de l'incidence... Actuellement, le CHC est la première cause de décès chez les cirrhotiques.

Depuis une dizaine d'années, de nouvelles techniques d'ablation percutanée se sont développées, la première d'entre elles étant l'alcoolisation par injection intratumorale guidée par échographie ou scanner qui avait été introduite au début des années 80.

En 1990, les premières publications portant sur la thermoablation par radiofréquence ont été rapportées dans la littérature, suivies des techniques d'ablation par micro-ondes en 1994.

Plus récemment, des techniques de cryothérapie et les résections extracorporelles ont aussi été développées.

Cet article a pour but de faire le point des différentes techniques d'ablation percutanée utilisables pour les petits CHC en analysant, principalement, les résultats sur la survie, le taux de récidives et les complications. On peut schématiquement séparer l'ablation tumorale CHIMIQUE, l'ablation tumorale THERMIQUE et la CRYO-ablation.

■ L'ablation tumorale chimique

Elle fait appel principalement à l'injection intratumorale, le plus souvent guidée par échographie, d'un produit cytotoxique comme l'alcool absolu ou l'acide acétique.

Injection percutanée d'alcool absolu

Le principe de l'injection d'alcool dans les CHC est basé, d'une part, sur la différence de structure entre la tumeur qui est de consistance molle et le foie adjacent, habituellement cirrhotique et dur, permettant à l'alcool d'être confiné dans la tumeur et, d'autre part, sur la toxicité liée à l'alcool qui exerce une action de déshydratation cellulaire entraînant une nécrose de coagulation et d'ischémie tumorale par thrombose artérielle.

L'indication majeure est représentée par les tumeurs de petite taille allant jusqu'à 3 ou 5 cm de diamètre, un nombre de tumeurs inférieur ou égal à 3, chez des sujets ayant une contre-indication chirurgicale. Les indications sont :

a) les CHC de petite taille, en nombre limité, chez des patients Child-Pugh A ou B ;

b) les nodules dysplasiques correspondant à un état frontière entre les nodules de régénération bénins et les CHC [1].

La technique de référence est l'injection fractionnée de quelques millilitres d'alcool pur lors de chaque séance. Le nombre de séances varie de 3 à plus d'une dizaine en fonction du nombre et de la taille des lésions. En pratique, on met en place une aiguille dont le diamètre est compris entre 19 et 22 G au centre de la lésion et l'on injecte, par sessions, un volume moyen compris entre 1 et 9 ml. Lors de l'injection de l'alcool, on observe dès le premier millilitre une transformation fortement hyperéchogène du nodule. Une fois l'injection terminée, l'aiguille est laissée en place pendant une minute pour éviter le reflux d'alcool dans la cavité péritonéale. Les passages vasculaires précoces d'alcool nécessitent, soit le repositionnement de l'aiguille, soit l'arrêt de l'injection. Ce traitement est répété deux à trois fois par semaine jusqu'à ce que les examens morphologiques ou le contrôle histologique montrent la nécrose complète de la lésion [2]. Livraghi et coll. ont proposé l'injection de grandes quantités d'alcool en une seule session sous anesthésie générale. Des volumes compris entre 6 et 165 ml ont été injectés avec une moyenne de 57 ml d'alcool pur injectés en un temps [3].

Après ce type de traitement, une nécrose avec cytologie négative est rapportée pour 72 à 87 % des petits CHC sur cirrhose (tous inférieurs à 5 cm de diamètre). Pour ces petites lésions, 4 études comparent l'alcoolisation guidée par échographie et la chirurgie. Ebarra *et al.* [4] ont alcoolisé 109 nodules chez 85 patients avec 92 %, 81 %, 61 %, 55 % et 41 % de survie, respectivement à 1, 2, 3, 4 et 5 ans. Arienti *et al.* [5] ont alcoolisé 49 nodules chez 42 patients avec 92 %, 74 % et 53 % de survie à 1, 2 et 3 ans. Kotoh *et al.* [6] ont comparé la survie à 4 ans chez 17 patients opérés et 23 patients alcoolisés. Tous les CHC mesuraient moins de 20 mm. La survie était de 75 % dans le premier groupe et de 93 % dans le deuxième, et pourtant tous les patients alcoolisés avaient été récusés pour la chirurgie, soit en raison de l'âge supérieur à 70 ans, soit en raison de l'insuffisance hépatocellulaire. Enfin, Castells *et al.* [7] ont alcoolisé 30 CHC et comparé leur survie avec un groupe de 33 patients traités par résection hépatique et 21 patients transplantés. La survie était de 83 %, 66 %, 55 % et 34 % à 1, 2, 3 et 4 ans dans le groupe traité par voie percutanée et de 81 %, 73 %, 46 % et 44 % avec le même recul dans le groupe opéré.

Dans une étude multicentrique italienne [8] concernant 674 malades, la survie à 5 ans était de 40 % pour les tumeurs uniques de moins de 3 cm de diamètre, de 37 % pour les tumeurs uniques ayant un diamètre compris entre 3 et 5 cm et de 36 % pour les tumeurs doubles ou triples, ayant chacune moins de 3 cm de diamètre. Pour les tumeurs uniques de moins de 5 cm, la survie à 5 ans était respectivement de 47 %, 29 % et 0 % chez les patients Child-Pugh A, B et C. Ainsi, globalement, l'alcoolisation paraît aussi efficace que la résection tout en étant moins délétère pour la fonction hépatique, ce qui permet d'étendre ses indications aux patients Child-Pugh B. En plus de cet avantage, l'alcoolisation constitue un traitement immédiat et simple pouvant être effectué, le plus souvent, en ambulatoire sous anesthésie

locale. Sa mortalité est quasi nulle et sa morbidité est faible, de l'ordre de 2 à 5 %. Enfin, le coût en matériel est faible. Les limites de l'alcoolisation sont les suivantes :

- elle ne permet le traitement que des lésions mises en évidence par l'imagerie ;
- elle est contre-indiquée en cas de troubles de l'hémostase (plaquettes < 50 000/mm³ et taux de prothrombine < 50 %) ;
- les tumeurs du dôme hépatique sont difficilement accessibles et le traitement des tumeurs sous-capsulaires expose au risque d'hémopéritoine ;
- les séances doivent être répétées lorsque de petits volumes d'alcool sont injectés (1 à 2 ml), l'injection de grands volumes d'alcool diminuant le nombre de séances mais nécessitant, le plus souvent, une anesthésie générale en raison de son caractère douloureux ;
- enfin, la distribution intratumorale de l'alcool est aléatoire, en raison de la présence de septa fibreux [9]. Cette dernière limite a été palliée par l'utilisation d'acide acétique, mais cette pratique a été essentiellement développée par quelques équipes japonaises [10]. Comme pour la résection chirurgicale, la survie après alcoolisation dépend non seulement de la survenue d'une récurrence tumorale, estimée à plus de 75 % après 5 ans, mais également de l'évolution propre de la cirrhose.

Injection percutanée d'acide acétique

L'acide acétique est utilisé le plus souvent à la concentration de 50 % et la technique est la même que pour l'injection d'alcool absolu. Les données de la littérature montrent que l'acide acétique, probablement de par une meilleure diffusion à travers les cloisons fibreuses développées au sein du tissu tumoral, a un pouvoir nécrosant plus important que celui de l'alcool et permet donc d'utiliser des doses nettement réduites par rapport aux doses habituellement utilisées lors de l'alcoolisation percutanée.

Il devient ainsi possible, avec des résultats au moins aussi bons et une tolérance comparable, de réaliser l'acétisation de la majeure partie des CHC en une seule séance au lieu d'avoir besoin de fragmenter les séances.

D'autre part, il est très clair que la diffusion de l'agent au sein de la tumeur à traiter est probablement l'un des facteurs essentiels à l'efficacité de la technique.

Fartoux *et al.* [11] ont rapporté leur expérience concernant le traitement de petits CHC par l'acide acétique à 50 %. Trente-six (36) patients avec 42 nodules ont été traités. Les injections ont été guidées par fluoroscopie sous scanner afin de s'assurer de la nécrose complète de la tumeur. Une nécrose tumorale complète a été obtenue chez 29/36 patients (80,6 %) après une (58,4 %), deux ou trois séances (22,2 %). Aucune complication sérieuse n'a été observée. En intention de traiter, 21/36 patients (58,3 %) n'ont pas présenté de récurrence ou de 2^e localisation pendant la durée du suivi. Dans le sous-groupe des 29 patients ayant eu une nécrose complète, le taux de récurrence (ou de 2^e localisation) et le taux de survie sans récurrence à 12 mois

ont été de 24 % (7/29 patients) et de 69 % (20/29 patients). Le traitement n'a pas permis d'obtenir de nécrose complète des tumeurs chez 7/36 patients (19,4 %) en raison de la survenue d'un CHC multifocal moins de trois mois après le début du traitement. Le nombre et la taille des nodules, le volume d'acide acétique injecté, le Score de Child-Pugh n'étaient pas prédictifs de la récurrence.

Injection intratumorale de chimiothérapie

Quelques études ont évalué l'injection intratumorale d'agents chimiques comme la Mitoxantrone ou le CDDP couplé à de l'Épinéphrine.

Farrés *et al.* ont rapporté une courte expérience d'injection locale de Mitoxantrone chez 9 patients porteurs de 15 lésions tumorales hépatiques dont seulement 4 CHC. Onze sur quinze (11/15) nécroses complètes ont été observées [12].

Le traitement par CDDP-Épinéphrine [13] a entraîné un taux de réponses global de 53 % (27 sujets évaluable sur 51), 31 % des malades ayant eu une réponse complète (réduction de 100 % du volume tumoral). Le taux de réponses global représente une réduction du volume tumoral de plus de 50 %. En outre, les patients traités par CDDP-Épinéphrine avaient une survie médiane de 22,1 mois au moment de l'analyse. Entre 1997 et 2000, 51 patients ont été traités, dont 96 % atteints de cirrhose d'origine virale. Le volume tumoral moyen était de 25 cm³ (extrêmes 2-314). Une réponse objective a été notée chez 27 patients (53 %) avec 16 réponses complètes (31 %). Le délai médian d'obtention de la réponse était de 1,8 mois et la durée médiane de réponse de 9,5 mois. La survie médiane a été de 27 mois, les survies à 1, 2 et 3 ans étant respectivement de 79 %, 56 % et 14 %. La tolérance du traitement était bonne avec peu d'effets secondaires immédiats (HTA, douleur, tachycardie) et retardés (fièvre 48 %, vomissements 24 %). Trois décès étaient potentiellement en rapport avec le traitement, correspondant tous à des décompensations de l'hépatopathie sous-jacente.

■ L'ablation tumorale thermique

Les techniques sont multiples. La destruction tumorale peut être obtenue par une hyperthermie : **radiofréquence** (RF), photo-coagulation laser ou micro-ondes.

Thermoablation par radiofréquence

Le principe du traitement par radiofréquence est le passage d'un courant électrique alternatif de haute fréquence dans une électrode représentée par une aiguille, introduite dans les tissus tumoraux [14] qu'elle détruit par une température comprise entre 70 °C et 90 °C (thermo exérèse). Les ondes de radiofréquence sont employées, à titre curatif ou palliatif, sur des tumeurs hépatiques primaires inaccessibles à la chirurgie. Introduit sous repérage échographique ou tomodynamométrique, un trocart est relié à un appareil délivrant des ondes de radiofréquences qui lysent la

Tableau 1

	Nombre de patients	Diamètre des tumeurs (cm)	% de CHC	Suivi (mois)	Récidive locale %	Tumeur à distance %
Siperstein [16]	43	4	26	14	12	39
de Baere [17]	68	3,1	19	14	9	65
Bilchick [18]	68	3	29	12	7	41
Livraghi [19]	42	1,2	100	10	10	-
Curley [15]	110	1,3	100	12	3,6	46
Giovannini [20]	56	4,1	100	14	4	6
Raut [21]	194	3,3	100	36	4,6	53

lésion en une ou plusieurs séquences d'une durée moyenne de dix minutes chacune. Le nombre de séances varie avec le nombre de lésions. Pour les tumeurs hépatiques, la radiofréquence est utilisée au bloc opératoire par laparotomie ou coelioscopie, ou au sein du plateau technique par voie percutanée. L'intervention est douloureuse au temps de destruction tumorale [15], notamment lorsque les lésions sont proches de la capsule hépatique, et impose dans la plupart des cas une anesthésie générale.

L'ablation par radiofréquence, réalisée par la production de chaleur, utilise un courant appliqué dans la tumeur par des aiguilles reliées à un générateur externe. La fréquence utilisée varie de 400 à 500 KHz. Sinusoïdal, ce courant induit une agitation ionique qui provoque un échauffement, puis une nécrose par coagulation. La destruction cellulaire est obtenue par les effets de la chaleur sur la fluidité des membranes, les protéines du cytosquelette et sur la structure des noyaux, par arrêt de la réplication de l'ADN. Une destruction irréversible des tissus est ainsi obtenue, d'autant plus facilement que les cellules tumorales sont plus sensibles à la chaleur que les cellules normales. L'avantage de la radiofréquence est la possibilité de traiter de grosses lésions tumorales grâce à l'application d'un système d'aiguilles multiples. Les résultats de la radiofréquence sont rapportés dans les tableaux 1 et 2.

Le registre des complications recueilli par questionnaire envoyé à 43 centres japonais pratiquant la radiofréquence comme traitement du CHC a permis de recenser :

- 207 complications chez 2 614 patients traités (7,9 %) [22] ;
- 52 complications intrahépatiques (lésion biliaire, thrombose porte, abcès du foie, progression rapide, infarctus hépatique, aiguille incarcerated, anévrysme) ayant abouti à 4 décès ;
- 138 complications au niveau du point de ponction : épanchement pleural, ascite, hémopéritoine, traumatisme pariétal, atteinte extrahépatique (péritoine, vésicule biliaire, estomac, duodénum et côlon, hémothorax), hématome sous-capsulaire, pneumothorax, hémorragie gastro-intestinale, dissémination péritonéale, avec constatation de 2 décès ;

Tableau 2

Auteurs	Nombre de patients et diamètre tumoral	Survie	Taux de complication
Ren (2001)	78/61 mm	55,1 % à 1 an	7,7 %
Osaki (2001)	177/35 mm	94,6 % à 1 an	7,6 %
Buscarini (2001)	88/35 mm	33 % à 5 ans	15,8 %
Poggi (2001)	15/32 mm	76 % à 1 an	13,3 %
Giovannini (2003)	56/40 mm	66 % à 3 ans	8,6 %
Gugliemi (2003)	53/40 mm	Child A : 83 % à 3 ans Child B : 31 % à 3 ans	20,7 %
Raut (2005)	194/33 mm	55 % à 5 ans	12 %

- et 17 complications générales (ictère, insuffisance hépatocellulaire, hypotension, infarctus du myocarde, troubles du rythme, insuffisance respiratoire aiguë, attaque de panique) avec constatation de 3 décès.

Au total, la thermoablation par radiofréquence est associée à une mortalité de 0,3 % et à une morbidité de 8 %.

Thermoablation par laser interstitiel

Cette méthode permet l'ablation tumorale par l'application de chaleur dégagée par l'énergie du laser. Plusieurs types de lasers ont été évalués. Le laser Nd-YAG (1 064 à 1 320 nm), le laser à diode semi-conductrice (805 nD) et le laser à argon (488 514 nD). Le laser type 805 nD a été particulièrement utilisé, car il est portable et applicable à la plupart des tissus grâce à sa longueur d'onde. Il est appliqué dans des aiguilles spéciales sur la tumeur,

avec un faisceau laser qui sort de quelques mm de l'aiguille. Le traitement consiste en 2-2,5 watts délivrés pendant 500 secondes (> 1000 J par fibre) sur 10 mm. La taille de la destruction tissulaire peut être augmentée par l'utilisation de nombreuses fibres, les points d'applications de celles-ci ou la répétition des traitements. L'application du laser se fait essentiellement sous contrôle IRM. Une température de 80 à 100 °C est obtenue et est maintenue pendant 15 à 20 minutes pour obtenir une destruction tumorale.

Macroscopiquement, le laser induit une cavité centrale correspondant à la tumeur détruite entourée par une zone de tissu pâle, associée à une liponécrose et à des hémorragies périphériques, avec de petites zones de tumeur résiduelle, non viables sur des colorations spéciales. Les études qui ont évalué le laser interstitiel montrent un taux de nécrose complète d'environ 95 %, mais il semble que le taux de complications de cette technique, beaucoup plus lourde à mettre en œuvre, soit assez rédhitoire (thrombose portale, plaie biliaire, décès par nécrose hépatique extensive, cholépéritoine, perforation digestive...) [23-25].

Thermoablation par micro-ondes

L'ablation par micro-ondes utilise une énergie électromagnétique de haute fréquence qui va entraîner une agitation des molécules d'eau au niveau des cellules tumorales. Cette agitation va produire de la chaleur par friction et il en résulte une nécrose de coagulation.

L'ablation par micro-ondes offre plusieurs avantages par rapport à la radiofréquence : elle permet d'atteindre des températures beaucoup plus hautes en intratumoral que la radiofréquence avec un temps de traitement plus réduit.

Par ailleurs, l'utilisation de multiples antennes de micro-ondes pouvant être utilisées simultanément, permet un traitement plus rapide des lésions de grande taille ou des lésions multifocales.

Trois séries de traitement par voie percutanée utilisant des antennes de micro-ondes ont été rapportées pour des CHC allant jusqu'à 6 cm de diamètre [26-28].

Cette technique a rapporté des taux d'ablation complète entre 89 et 94 %, un taux de progression locale très bas entre 6 et 8 % et une survie à 5 ans entre 51 et 57 %. Par ailleurs, dans ces 3 études, les patients avaient une cirrhose Child-Pugh B dans plus de 50 % des cas.

Une étude randomisée a comparé l'ablation par micro-ondes et l'ablation par radiofréquence pour des CHC de petite taille chez 72 patients. Le taux de réponse complète était équivalent : 89 % pour le bras micro-ondes et 96 % pour le bras radiofréquence. Malheureusement, aucune étude de la survie n'était rapportée dans ce travail [29].

Une seule étude comparative entre la radiofréquence et l'ablation par micro-ondes portant sur la survie a été publiée. Cette étude n'a constaté aucune différence sur la survie des patients traités par l'une ou par l'autre des techniques, mais il semblait exister un taux de complications beaucoup plus important dans le groupe de patients traités par micro-ondes [30].

Enfin, une étude plus récente, publiée en 2009, montre pour des CHC de petite taille de moins de 5 cm de diamètre, uniques, une survie meilleure dans le groupe traité par radiofréquence par rapport au groupe traité par micro-ondes, 71 % *versus* 49 % à 3 ans. Cette différence est due au taux de complications et au taux de récurrence locale beaucoup plus importants dans le groupe traité par micro-ondes [31].

Si l'ablation par micro-ondes semble avoir des avantages sur l'ablation par radiofréquence, ils n'ont pas semblé suffisants pour démontrer la supériorité de l'ablation par micro-ondes sur la radiofréquence, notamment en termes de survie.

■ La cryoablation

La cryothérapie est basée sur l'application cyclique de températures extrêmement basses au niveau d'une cible tumorale. La baisse de température entraîne une mort cellulaire par la formation d'un cristal de glace.

Depuis le développement d'antennes de cryothérapie plus petites, cette technique a pu être appliquée par voie percutanée. Elle semble aussi offrir plusieurs avantages par rapport à l'ablation par radiofréquence : premièrement, des sondes multiples de cryothérapie peuvent être utilisées simultanément pour générer un large glaçon intratumoral ; par ailleurs, il est facile de voir progressivement se développer ce glaçon en intratumoral sous scanner, IRM ou échographie ; deuxièmement, l'ablation par cryothérapie est relativement peu douloureuse par rapport à la radiofréquence. Il existe une seule étude qui porte sur 130 patients présentant des tumeurs de taille moyenne de 4,6 cm traités par rapport à un groupe contrôle [32]. Cette étude comparait la cryoablation seule à une cryoablation associée à une chimio-embolisation. Il y avait une large proportion de patients ayant une cirrhose Child-Pugh B. La survie à 5 ans dans ce groupe était de 23 %, le taux de progression tumorale de 24 % et le taux de complications étaient relativement élevés, de 31 % incluant 2 morts post-traitement.

Enfin, deux études de petite taille ont utilisé la dernière génération d'antenne pour cryothérapie percutanée de 17 gauges. Ces deux études, chez un petit groupe de patients, montraient un taux d'ablation complète de 88 %, un taux de progression locale de 20 % et une survie à 3 ans d'environ 79 % [33,34].

Il y a eu peu d'études comparatives entre la cryothérapie et la radiofréquence ; une seule porte sur 36 patients présentant un CHC de moins de 5 cm. Le taux de traitement complet était équivalent, 80 % pour la cryoablation *versus* 86 % pour la radiofréquence.

Le taux de progression locale semblait plus important dans le groupe cryoablation 38 % contre 17 % dans le bras radiofréquence mais la survie à 1 an était équivalente, 66 % dans le bras cryoablation et 61 % pour le bras radiofréquence. Le taux de complications était équivalent dans les deux groupes de patients [35].

Néanmoins, les données de la littérature montrent certains désavantages à utiliser la destruction d'un CHC par cryoablation percutanée : la zone d'ablation est relativement petite de 4 à 10 mm et il n'est pas possible d'obtenir une marge de sécurité péri-tumorale comme on l'obtient avec la radiofréquence.

Par ailleurs, le taux de complications est beaucoup plus important, notamment fistule biliaire, cryochoc et fracture du parenchyme hépatique.

En conclusion, l'utilisation de la cryoablation dans le traitement percutané du CHC n'est pas actuellement recommandée.

■ HIFU ablation

L'HIFU va concentrer en intratumoral une très forte énergie d'ondes ultrasonores à partir d'une source externe. Cette concentration d'ultrasons va produire une nécrose de coagulation et une destruction tumorale. Il s'agit d'une technique non-invasive puisqu'aucune aiguille n'est introduite en intratumoral. Trois séries de patients ont été traitées par HIFU pour des CHC non-résécables de grande taille. Après un ou deux traitements durant entre 4 et 4 ½ heures chacun, le taux d'ablation complète est relativement bas de 28 à 69 %. Le taux de survie à 1 an était de 50 à 76 % dans ces études [36-38]. Une seule étude a rapporté un taux de survie à 5 ans de 32 % [37]. Très peu de complications, uniquement des brûlures minimes de la peau, ont été rapportées dans 13 à 25 % des cas. Le traitement par HIFU semble très intéressant mais, pour l'instant, il s'agit d'une technique en évaluation qui n'est toujours pas approuvée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration).

■ Quel est le meilleur traitement percutané ?

Seuls des essais randomisés peuvent répondre à cette question.

Quel type d'aiguille : droite refroidie ou parapluie ?

Shibata *et al.* [39] ont répondu à cette question en randomisant 74 patients avec 83 CHC de moins de 3 cm de diamètre. Quarante et un (41) CHC ont été traités avec une aiguille droite refroidie et 42 avec une aiguille « parapluie ».

Aucune différence n'a été retrouvée en ce qui concerne le taux de nécrose complète (95 % vs 93 %), le taux de complications (0 % vs 2,1 %). Le taux de contrôle local à 1, 2 et 3 ans a été respectivement de 47 %, 34 % et 34 % pour l'aiguille droite refroidie, et de 44 %, 22 % et 22 % pour l'aiguille parapluie.

En conclusion, il n'existe aucune différence selon que l'on utilise une aiguille droite ou parapluie.

Chirurgie ou traitement percutané ?

Huang *et al.* [40] ont randomisé 76 patients ayant un CHC unique de moins de 3 cm de diamètre entre chirurgie d'exérèse et injection locale échoguidée d'alcool absolu. Aucune différence n'a été trouvée entre les 2 groupes, la survie actuarielle de 1 à 5 ans a été de 100 % ; 100 % ; 96,7 % ; 92,1 %, et 46 % pour le groupe « alcoolisation » et de 97,4 % ; 91,3 % ; 88,1 % ; 88,1 % et 81,8 % pour le groupe chirurgie. La survie sans récurrence de 1 à 5 ans a été de 76,1 % ; 64,5 % ; 49,1 % ; 44,6 % ; et 44,6 % pour le groupe alcoolisation et de 89,5 % ; 71,3 % ; 60,9 % ; 56,2 % ; et 48,2 % pour le groupe chirurgie. La conclusion de cette étude était que les 2 techniques étaient aussi efficaces.

Chen *et al.* [41] ont comparé, de manière randomisée chez 180 patients ayant un CHC de moins de 5 cm, la résection chirurgicale et la thermoablation par radiofréquence. La survie actuarielle à 1, 2, 3 et 4 ans a été dans le groupe « Radiofréquence » de 95,8 % ; 82,1 % ; 71,4 % ; 67,9 %, et dans le groupe « Chirurgie » de 93,3 % ; 82,3 % ; 73,4 % ; 64,0 % respectivement. La survie sans récurrence a été de 85,9 % ; 69,3 % ; 64,1 % ; 46,4 % pour le groupe « Radiofréquence » et de 86,6 % ; 76,8 % ; 69 % ; 51,6 % pour le groupe « Chirurgie ». Là encore, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les 2 traitements.

On peut donc conclure que les traitements percutanés alcoolisation ou radiofréquence sont équivalents à la chirurgie d'exérèse pour les CHC uniques de moins de 5 cm de diamètre en ce qui concerne la survie globale et la survie sans récurrence. Néanmoins, il s'agit de 2 études à faible niveau de preuve car non-construite pour démontrer l'équivalence des 2 techniques.

Alcool, acide acétique ou radiofréquence ?

La première étude randomisée fut celle d'Onishi en 1998 [10] qui a comparé l'injection intratumorale d'alcool et l'injection d'acide acétique à 50 %. Soixante (60) patients ont été randomisés : 31 traités par acide acétique et 29 par alcool absolu. Le taux de récurrence locale a été significativement plus important dans le groupe « alcool » (37 %) que dans le groupe « acide acétique » (8 % ; $p < 0,001$). De même, la survie globale à 2 ans était significativement meilleure dans le groupe « acide acétique » (92 %) que dans le groupe « alcoolisation » (63 % ; $p = 0,0017$).

Trois (3) études randomisées ont comparé « alcoolisation » et « radiofréquence ». Lencioni *et al.* [42] ont inclus 102 patients (52 traités par radiofréquence et 50 par alcoolisation). La survie globale à 1 et 2 ans a été de 100 % et 98 % dans le groupe radiofréquence et de 96 % et 88 % dans le groupe alcoolisation (non significatif ; $p = 0,138$). La survie sans récurrence à 1 et 2 ans a été de 98 % et 96 % dans le groupe radiofréquence et de 83 % et 62 % dans le groupe alcoolisation (différence significative ; $p = 0,002$). Cette étude conclut que le traitement par radiofréquence est supérieur à l'alcoolisation pour le contrôle local du CHC.

Lin *et al.* [43] ont comparé le traitement par radiofréquence et l'alcoolisation chez 157 patients présentant 186 CHC de moins de 4 cm de diamètre. Cinquante-deux (52) patients ont été traités par alcoolisation conventionnelle, 53 par de hautes doses d'alcool et 52 par radiofréquence. Le taux de nécrose complète a été de 88 % dans le groupe alcoolisation conventionnelle, 9 % dans le groupe alcoolisation haute dose, et 96 % dans le groupe radiofréquence. Significativement, moins de sessions thérapeutiques ont été nécessaires dans le groupe radiofréquence que dans les 2 autres groupes ($p < 0,01$). Le taux de contrôle tumoral était plus élevé dans le groupe radiofréquence que dans les deux autres groupes (alcoolisation conventionnelle, $p = 0,012$; vs Haute dose d'alcool ; $p = 0,037$). La survie globale a été supérieure dans le groupe radiofréquence (vs alcoolisation conventionnelle, $p = 0,014$; vs haute dose d'alcool, $p = 0,023$). La survie sans récurrence a été significativement meilleure dans le groupe radiofréquence (vs alcoolisation conventionnelle, $p = 0,019$; vs haute dose d'alcool, $p = 0,024$).

Shiina *et al.* [44] ont randomisé 231 patients porteurs de CHC de moins de 3 cm de diamètre et en nombre inférieur ou égal à 3. Cent dix-huit (118) patients ont été traités par radiofréquence et 114 par alcoolisation. Le nombre de sessions a été significativement moindre dans le groupe radiofréquence que dans le groupe alcoolisation (2,1 vs 6,4 ; $p < 0,0001$). La survie globale à 4 ans a été de 74 % dans le groupe radiofréquence et de 57 % dans le groupe alcoolisation ($p = 0,006$).

Nous pouvons donc conclure que la thermoablation par radiofréquence est supérieure à l'injection intratumorale d'alcool pour le contrôle local et la survie globale des CHC de moins de 4 cm de diamètre. Deux (2) métaanalyses récentes ont confirmé la supériorité de la radiofréquence sur l'alcoolisation percutanée en termes de survie [45,46].

Enfin, Lin *et al.* [47] ont récemment comparé les 3 techniques par un essai randomisé : alcoolisation *versus* injection d'acide acétique *versus* thermoablation par radiofréquence. Cent quatre vingt-sept (187) patients ayant un CHC de moins de 3 cm de diamètre ont été inclus dans cette étude. Soixante-deux (62) ont été traités par radiofréquence, 62 par alcoolisation et 63 par injection d'acide acétique à 50 %. Le taux de récurrence locale à 1, 2 et 3 ans a été de 10 %, 14 % et 14 % dans le groupe radiofréquence, 16 %, 34 % et 34 % dans le groupe alcoolisation, et 14 %, 31 % et 31 % dans le groupe acide acétique (RFTA vs PEI, $p = 0,012$; RFTA vs PAI, $p = 0,017$). La survie actuarielle à 1, 2 et 3 ans a été de 93 %, 81 % et 74 % dans le groupe radiofréquence, 88 %, 66 %, et 51 % dans le groupe alcoolisation, et 90 %, 67 % et 53 % dans le groupe acide acétique (RFTA vs PEI, $p = 0,031$; RFTA vs PAI, $p = 0,038$). La survie sans récurrence à 1, 2 et 3 ans a été de 74 %, 60 % et 43 % dans le groupe radiofréquence, 70 %, 41 % et 21 % dans le groupe alcoolisation, et 71 %, 43 %, et 23 % dans le groupe acide acétique (RFTA vs PEI, $p = 0,038$; RFTA vs PAI, $p = 0,041$). Mais les complications les plus graves sont survenues dans le groupe radiofréquence (4,8 % des patients ; 2 hémithorax, 1 perforation gastrique) et aucune dans les autres groupes (RFTA vs PEI and PAI, $p = 0,035$).

Enfin, une récente métaanalyse, portant sur 6 études et 396 patients, a montré une supériorité de la radiofréquence sur l'alcoolisation en termes de survie à 4 ans et en taux de récurrence [48].

Nous pouvons donc conclure que la radiofréquence est plus efficace que les autres techniques d'injection locale intratumorale (alcool ou acide acétique) et aussi que le risque de complication est plus élevé avec la thermoablation.

■ Ablation percutanée des récurrences de CHC après chirurgie

Le traitement par ablation percutanée pour récurrence d'un CHC après chirurgie retrouve des résultats similaires à ceux des résections répétées par voie chirurgicale.

Dans une série portant sur 345 patients traités par radiofréquence pour une récurrence d'un CHC après chirurgie, le taux de survie à 5 ans était de 38 % [49].

Trois études similaires portant sur la radiofréquence ou l'ablation par micro-ondes ont montré des taux de survie à 5 ans chez des patients présentant une récurrence après chirurgie de 18 à 52 % [50-52].

Une étude comparative n'a montré aucune différence de survie à 5 ans entre la radiofréquence par ablation et une nouvelle résection chirurgicale. La survie était à 37 % à 5 ans dans le groupe traité par radiofréquence et de 41 % dans le groupe traité par une nouvelle chirurgie. Il semblerait que la radiofréquence permette d'obtenir un meilleur bénéfice sur la survie lorsque la récurrence survient plus d'un an après la résection chirurgicale.

En revanche, l'utilisation de la cryothérapie ou de HIFU n'a pas été spécialement étudiée en cas de récurrence d'un CHC après chirurgie.

■ Ablation percutanée des CHC de grande taille

Il s'agit de CHC de plus de 5 cm de diamètre. Une étude a porté sur 20 patients ayant un CHC mesurant entre 5 et 7 cm de diamètre, traité soit par micro-ondes, soit par radiofréquence. La majorité des patients avaient une cirrhose Child-Pugh B.

Une ablation complète a pu être obtenue dans 80 % des cas en une seule session et le taux de récurrence locale a été de 31 %. La survie à 5 ans chez ces patients était de 17 % quelle que soit la technique d'ablation utilisée. Aucune ablation complète n'a pu être obtenue pour des tumeurs de plus de 7 cm de diamètre [53]. Il semble donc que l'intérêt de la radiofréquence conventionnelle soit limité dans le traitement des tumeurs de plus de 5 cm de diamètre. Néanmoins, l'apparition de nouvelles techniques de radiofréquence incluant les électrodes perfusées et bipolaires peuvent permettre des zones d'ablation très larges ; par exemple, en utilisant 3 aiguilles bipolaires (Fig. 1), on peut obtenir dans

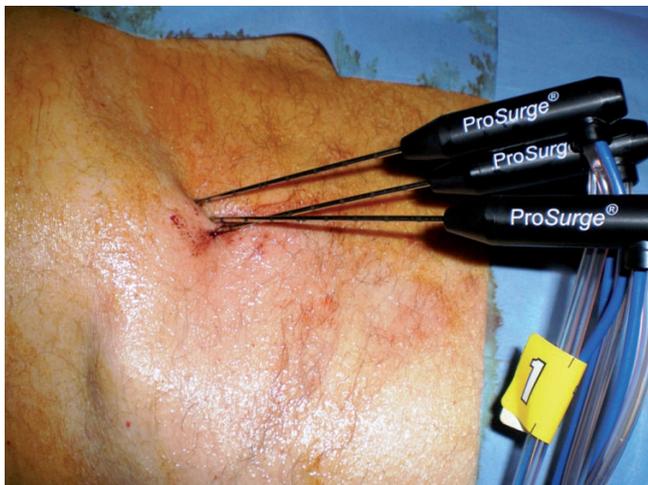


Figure 1
Insertion de 3 aiguilles de radiofréquence bipolaire

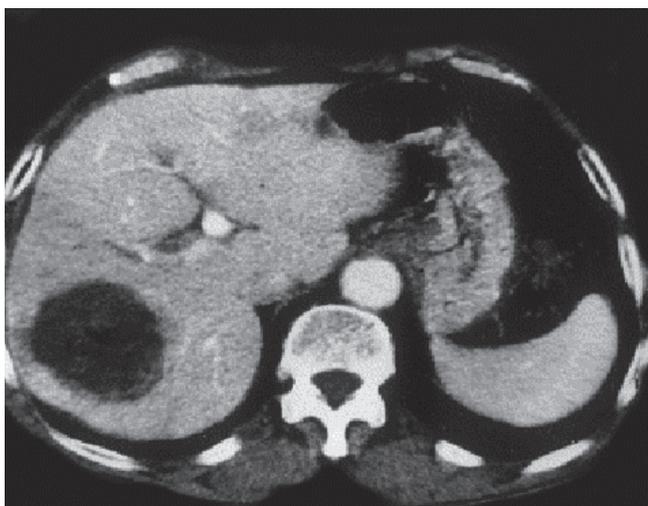


Figure 2
Thermoablation d'un CHC de 6 cm de diamètre

81 % une ablation complète de tumeurs mesurant entre 5 et 8,5 cm de diamètre sans aucune complication majeure (Fig. 2, 3).

Le taux local de progression dans cette étude a été de 14 % et la survie à 2 ans de 56 % [54-56].

■ Conclusion

Le traitement par radiofréquence est aujourd'hui le meilleur traitement percutané d'un CHC sur cirrhose Child-Pugh A ou B (tableau 3) unique de moins de 4 cm de diamètre ou multiple

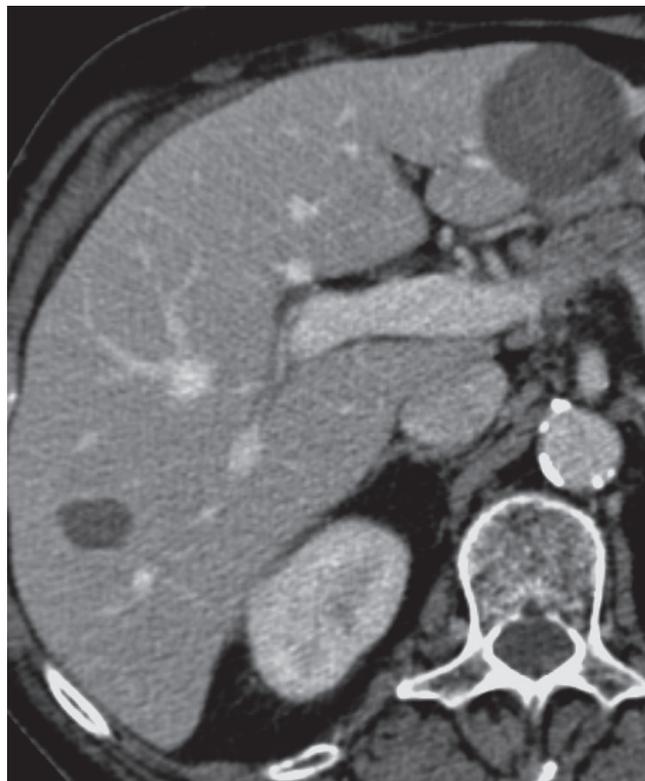


Figure 3
Double thermoablation par radiofréquence d'un CHC de 35 mm de diamètre du segment II et d'un CHC de 2 cm du segment VI

(n < 3, de moins de 3 cm). Le développement de nouvelles électrodes bipolaires et de l'ablation par micro-ondes permet de traiter des volumes tumoraux plus importants. Ce traitement peut représenter une alternative à la chirurgie d'exérèse. En cas de contre-indications à la radiofréquence (tableau 3), l'injection intratumorale d'acide acétique ou d'alcool absolu peut être un traitement efficace.

Tableau 3

	90 %	pour les CHC < 3 cm
Taux de nécrose complète	70 %	pour les CHC 3-5 cm
	45 %	pour les CHC 5-9 cm
Taux de récurrence locale	< 5 %	pour les CHC < 4 cm
	15-20 %	pour les CHC > 4 cm
RF à éviter	CHC est proche des voies biliaires ATCD d'anastomose biliodigestive Contact du tube digestif (duodénum, grêle)	
Survie à 3 ans	CHC unique < 5 cm, Child A 85 %	

■ Références

- Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *Eur Radiol* 1996;6(5):682-96.
- Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22:522-6.
- Meloni F, Lazzaroni S, Livraghi T. Percutaneous ethanol injection: single session treatment. *Eur J Ultrasound* 2001 Jun;13(2):107-15.
- Ebara M, Ohto M, Sugiura N, Kita K, Yoshikawa M, Okuda K, Kondo F, Kondo Y. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1990 Nov-Dec;5(6):616-26.
- Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, Marin G, Arienti V, Monti F, Vettori C. Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection—results in 23 patients. *Radiology* 1988;168(2):313-7.
- Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, Nakayama S, Satoh M, Morotomi I, Nawata H. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89(2):194-8.
- Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, Ayuso C, Boix L, Visa J, Rodes J. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18(5):1121-6.
- Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I, Brunello F, Solmi L, Caturelli E, Magnolfi F, Caremani M, Filice C. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1168-73.
- Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1991;68:1524-30.
- Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:67-72.
- Fartoux L, Arrive L, Andreani T, Serfaty L, Chazouilleres O, Tubiana JM, Poupon R, Rosmorduc O. Treatment of small hepatocellular carcinoma with acetic acid percutaneous injection. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(12):1213-9.
- Farrès MT, de Baere T, Lagrange C, Ramirez L, Rougier Ph, Munck JN, Roche A. Percutaneous Mitoxantrone injection for primary and secondary liver tumors: preliminary results cardiovascular and interventional. *Radiology* 1998;21(5):399-403.
- Leung TW, Yu S, Johnson PJ, Geschwind J, Vogl TJ, Engelmann K, Gores GJ, Giovannini M, O'Grady J, Heneghan M, Stewart M, Orenberg EK, Thuluvath PJ. Phase II study of the efficacy and safety of cisplatin-epinephrine injectable gel administered to patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(4):652-8.
- 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.
- Curley SA, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Annals of Surgery* 1999;230(1):1-8.
- Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, Foroutani A, String A, Ryan T, Ituarte P. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):106-13.
- de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(6):1619-25.
- Bilchik AJ, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135(6):657-62.
- Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 2001;13(2):159-66.
- Giovannini M, Moutardier V, Danisi C, Bories E, Pesenti C, Delpero JR. Treatment of hepatocellular carcinoma using percutaneous radiofrequency thermoablation: results and outcomes in 56 patients. *J Gastrointest Surg* 2003;7(6):791-6.
- Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F, Vallone P, Mastro A, Fornage BD, Curley SA. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):616-28. Epub 2005 Jun 20.
- Kasugai H, et al. AASLD 2003 abstract 1249.
- Muralidharan V, Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology* 2001;76(1):73-81.
- Bremer C, Allkemper T, Menzel J, Sulkowski U, Rummeny E, Reimer P. Preliminary clinical experience with laser-induced interstitial thermotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:235-9.
- Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PGH, Sinofsky EL, Ijzermans JNM. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997;84:1245-8.
- Dong B, Liang P, Yu X, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR* 2003;180:1547-55.
- Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* 2001;221:167-72.
- Lu MD, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Chen JW, Kuang M, Xu ZF, Liu GJ, Zheng YL. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol* 2005;40(11):1054-60.
- Shibata T, Limuro Y, Yammamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-7.
- Lu M, Xu H, Xie X, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol* 2005;40:1054-60.
- Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J gastroenterol Hepatol* 2009;24:223-7.
- Xu KC, Niu LZ, Zhou Q, et al. Sequential use of transarterial chemoembolization and percutaneous cryosurgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:3664-9.
- Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT

- monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:587-94.
34. Shimizu T, Sakuhara Y, Abo D, et al. Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:816-23.
 35. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332-9.
 36. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1061-9.
 37. Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High intensity focused ultrasound ablation (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009;19:437-45.
 38. Li Y, Sha W, Zhou Y, Nie Y. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2148-54.
 39. Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. *Radiology* 2006;238(1):346-53.
 40. Guan-Tarn Huang, Po-Huang Lee, Yuk-Ming Tsang, Ming-Yang Lai, MD, PhD, Pei-Ming Yang, Rey-Heng Hu, Pei-Jer Chen, Jia-Hong Kao, Jin-Chuan Sheu, MD, Cha-Ze Lee, MD, Ding-Shinn Chen. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 2005;242(1):36-42.
 41. Min-Shan Chen, Jin-Qing Li, Yun Zheng, Rong-Ping Guo, Hui-Hong Liang, Ya-Qi Zhang, Xiao-Jun Lin, Wan Y, Lau A. Prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 2006;243(3):321-8.
 42. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-40.
 43. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127(6):1714-23.
 44. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129(1):122-30.
 45. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009 Feb;104(2):514-24. Epub 2009 Jan 13.
 46. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49(2):453-9.
 47. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2006;55(3):435-6.
 48. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;11:9-31.
 49. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-9.
 50. Lu MD, Yin XY, Xie XY, et al. Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Br J Surg* 2005;92:1393-8.
 51. Itamoto T, Katayama K, Fukuda S, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for primary or recurrent hepatocellular carcinoma: long term results. *Hepatogastroenterol* 2001;48:1401-5.
 52. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2319-29.
 53. Yin X, Xie XY, Lu MD, et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009;115:1914-23.
 54. Tarantino I, Sordelli I, Nocera V, et al. Ablation of large HCCs using a new saline-enhanced expandable radiofrequency device. *J Ultrasound* 2009;12:69-74.
 55. Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, et al. Radiofrequency ablation of large size liver tumors using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes. Initial clinical experience. *Eur J Radiol* 2009 July 17.
 56. Yi B, Somasundar P, Espat NJ. Novel laparoscopic bipolar radiofrequency energy technology for expedited hepatic tumor ablation. *HPB (Oxford)* 2009;11:135-9.