

Kết quả sống thêm lâu dài bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần sử dụng kim điện cực Cool-tip

Hepatocellular carcinoma after radio frequency with Cool-tip electrode: Long term survival and prognostic factors

Nguyễn Thị Thu Huyền**, Mai Hồng Bằng*,
Nguyễn Tiến Thịnh*, Trần Văn Riệp*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm lâu dài và phân tích các yếu tố ảnh hưởng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần sử dụng kim điện cực Cool-tip. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, không đối chứng: Gồm 82 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan với kích thước khối u trung bình $31,54 \pm 10,7\text{mm}$, điều trị bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần được thực hiện trên hệ thống COOL-TIP E SERIES thế hệ mới tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, thời gian từ tháng 9/2012 đến tháng 7/2020. Đánh giá kết quả sống thêm lâu dài, sống thêm không tiến triển bệnh và phân tích các yếu tố ảnh hưởng. **Kết quả:** Xác suất sống thêm tích lũy toàn bộ ở thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm, 7 năm lần lượt là: 90,2%, 84,1%, 37,8%, 34,1% và 18,3%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm, 4 năm, 5 năm và 6 năm lần lượt là 64,6%, 35,3%, 8,5% và 2,4%. Trong phân tích đa biến, kích thước u, số u và chức năng gan theo Child Pugh là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến kết quả sống thêm lâu dài. Số u, đáp ứng AFP là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh. **Kết luận:** Đốt nhiệt sóng cao tần sử dụng kim điện cực Cool-tip có thể mang lại kết quả sống thêm lâu dài cho bệnh nhân UBTG kích thước u < 3cm, một khối u, và chức năng gan còn tốt.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, đốt nhiệt sóng cao tần, kết quả sống thêm lâu dài.

Summary

Subjective: To evaluate long term survival and predictive factors of percutaneous Radiofrequency Ablation with Cool-tip for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Subject and method:** A prospective study involved 82 cirrhotic HCC patients (mean tumor size: $31.54 \pm 10.7\text{mm}$) underwent percutaneous RFA using Cool-tip RF electrode (COOL-TIP E SERIES, COVIDIEN) at the 108 Military Central Hospital, from September 2012 to July 2020. The Kaplan-Meier curves and the multivariate Cox regression analysis were used to assess long term survival and the prognostic factors. **Result:** The 3 year, 4 year, 5 year, 6 year, 7 year cumulative survival rate were 90.2%, 84.1%, 37.8%, 34.1% and 18.3% respectively. Tumour free survival 3 year, 4 year, 5 year, 6 year were 64.6%, 35.3%, 8.5% and 2.4%. At multivariate analysis, independent prognostic factors for survival rate are tumour size, number of tumour, Child-Pugh classification meanwhile number of tumour and AFP response were the predictive factors for progression free survival. **Conclusion:** RFA with Cool-tip electrode is effective and result in

Ngày nhận bài: 19/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 23/08/2020

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Huyền, Email: huyen3995@gmail.com - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

long term survival, especially for patients with a single tumor, tumour size < 3cm, and well-preserved liver function.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, radiofrequency ablation, Cool-tip, long term survival.

1. Đặt vấn đề

Ung thư gan (mà chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG)) là bệnh ác tính hàng đầu tại Việt Nam [2], [3]. Phẫu thuật vẫn được coi là phương pháp điều trị tối ưu nhưng chỉ áp dụng được cho khoảng 1/3 số bệnh nhân do đến ở giai đoạn muộn, và không phẫu thuật được vì có xơ gan nặng kèm theo. Chi phí điều trị cho ghép gan còn quá lớn, thêm vào đó là tình trạng thiếu mảnh ghép [1], [6]. Do đó các phương pháp tiêu hủy khối u qua da, mà hàng đầu là đốt nhiệt sóng cao tần (ĐNCT) được coi là phương pháp điều trị triệt căn đáp ứng được số đông bệnh nhân, đặc biệt là đối với những khối u gan < 3cm. Với khối u > 3cm, thì kết quả còn hạn chế [5], [6]. Hệ thống Cool-tip với nhiều loại kim điện cực cải tiến cho công suất và khả năng đạt hoại tử hoàn toàn khối u lớn hơn, hứa hẹn mang lại kết quả khả quan hơn [5], [7], [9]. Đặc biệt, kết quả sống thêm lâu dài và tình trạng tái phát luôn là vấn đề quan trọng nhất trong điều trị ung thư nói chung và ung thư gan nói riêng. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả sống thêm lâu dài và phân tích các yếu tố ảnh hưởng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần sử dụng kim điện cực Cool-tip.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 82 bệnh nhân (BN) bị UBTG trên nền gan xơ, điều trị nội trú tại Bệnh viện TWQĐ 108, thời gian từ tháng 9/2012 đến tháng 7/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán xác định UBTG bằng tế bào học và/hoặc mô bệnh học.

Kích thước và số lượng u: $1u \leq 5cm$; $2u \leq 4cm$; $3u \leq 3cm$.

Tuổi 18 - 80.

Xơ gan Child A, B. Giai đoạn O, A theo phân loại BCLC.

Chỉ số thể trạng: ECOG 0 - 2 (theo WHO).

Tỷ lệ prothrombin $\geq 60\%$, tiểu cầu $> 50G/l$. Bạch cầu $> 4G/l$.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Có huyết khối thân tĩnh mạch cửa hoặc nhánh chính.

Có di căn ngoài gan.

Xơ gan có cổ trướng.

Có bệnh nặng kết hợp (suy tim, suy thận, suy hô hấp).

Phụ nữ có thai, bệnh nhân có đặt máy tạo nhịp.

Chống chỉ định tương đối với khối u sát mặt gan, rốn gan, có tiếp cận với mạch máu lớn, ống mật hoặc rất gần túi mật, đại tràng.

Bệnh nhân không theo dõi được.

2.2. Phương pháp

Phương pháp tiến cứu, can thiệp, không đối chứng.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển bệnh theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển bệnh theo phân tích hồi quy Cox đơn biến, đa biến.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

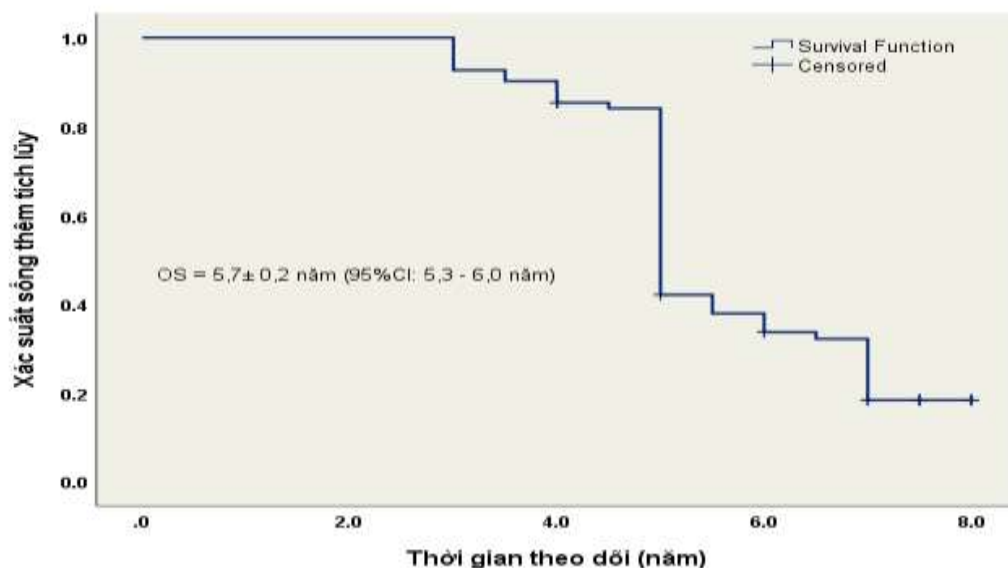
3. Kết quả

82 BN được thực hiện tổng cộng 115 lần ĐNCT trung bình 1,4 lần/1 BN), không có tử vong liên quan đến kỹ thuật. Có 3 trường hợp (3,6%) bị biến chứng (1 tràn dịch màng phổi, 1 trường hợp áp xe hóa khối u, 1 trường hợp thủng cơ hoành gây abscess phổi, màng phổi. Có 2 biến chứng muộn (2,4%) reo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim phát hiện ở thời điểm 23 tháng và 37 tháng.

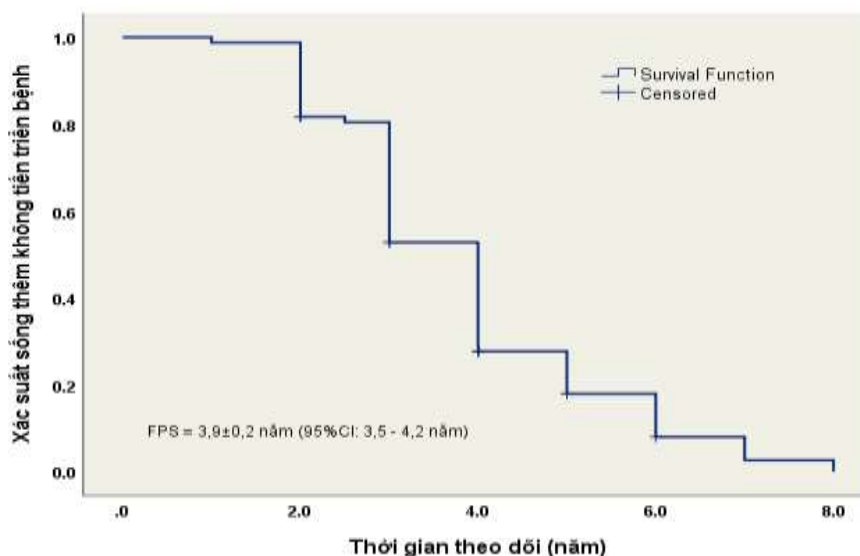
Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng/Tỷ lệ	
Tuổi trung bình		58,5 ± 10,02	
Nam/nữ		75/7 (91,5%/9,5%)	
Yếu tố nguy cơ	Viêm gan B	63	89%
	Viêm gan C	8	1,8%
	Viêm gan B + Nghiện rượu	4	3,7%
	Không có	7	5,5%
Xơ gan theo Chil-Pugh	A/B	76/6 (92,7%/7,3%)	
Triệu chứng lâm sàng	Có	65	79,3%
	Không	17	20,7%
Chỉ số ECOG	0/1/2	59/21/2 (72%/25,6%/2,4%)	
αFP trước điều trị	Bình thường (< 20ng/ml)/	39/43 (47,6%/52,4%)	
Kích thước u trung bình	3,15 ± 1,07cm (1,3 - 5cm)		

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân mang virus viêm gan B mạn tính, chức năng gan Child A và khối u kích thước trung bình 3,15cm.

**Biểu đồ 1.** Xác suất sống thêm toàn bộ tính theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Xác suất sống thêm tích lũy toàn bộ ở thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm, 7 năm lần lượt là: 90,2%, 84,1%, 37,8%, 34,1% và 18,3%.



Biểu đồ 2. Xác suất sống thêm không tiến triển bệnh tính theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Xác suất sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm, 4 năm, 5 năm và 6 năm là 64,6%, 35,3%, 8,5% và 2,4%.

Bảng 2. Hồi quy đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ (Hồi quy Cox)

Biến số	p	Hệ số nguy cơ (OR)	95% CI	
			Min	Max
Kích thước u	0,045	0,115	0,012	0,974
Số u	0,047	0,118	0,013	0,817
AFP	0,512	0,501	0,043	4,7
Child-Pugh	0,017	19,84	2,59	189,5
Hoại tử	0,351	0,34	0,02	5,1

Nhận xét: Trong phân tích đa biến, kích thước u, số u và chức năng gan theo Child-Pugh là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến kết quả sống thêm lâu dài.

4. Bàn luận

Cũng như trong điều trị các bệnh lý ung thư khác, kết quả sống thêm lâu dài là tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị. Đối với UBTG, phẫu thuật cắt gan hoặc ghép gan vẫn là phương pháp điều trị tối ưu nhất mang lại hiệu quả sống thêm cho người bệnh. Tuy nhiên, chỉ số ít bệnh nhân đáp ứng được các tiêu chuẩn của phẫu thuật. Thực tế ĐNCT với sử dụng các thể hệ kim điện cực mới hiện nay cho khả năng phá hủy và kiểm soát những khối u kích thước lớn

hơn. Các phương pháp qua da hiện nay, mà phổ biến nhất là ĐNCT đang đóng một vai trò rất lớn trong việc điều trị những khối u kích thước nhỏ, trung bình mà không phù hợp với phẫu thuật [1], [7], [9].

Trong nghiên cứu này, thời gian sống thêm trung bình của toàn nhóm ước tính là $68,4 \pm 2,4$ tháng ($5,7 \pm 0,2$ năm), BN dài nhất 80 tháng, BN ngắn nhất 21 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình $46,8 \pm 2,4$ tháng ($3,9 \pm 0,2$ năm). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh

ở thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm là 64,6%, 35,3%, 8,5% và 2,4%. Xác suất sống thêm toàn bộ ở thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm, 7 năm là 90,2%, 84,1%, 37,8%, 34,1% và 18,3%. Đây là một kết quả rất khả quan, có thể giải thích là do chúng tôi chọn lựa BN đúng chỉ định ngay từ đầu vào. Như trong Bảng 1 cho thấy, đa phần bệnh nhân ở giai đoạn sớm với kích thước trung bình u khá nhỏ $3,15 \pm 1,07\text{cm}$ (1,3cm - 5cm), thể trạng chung tốt: ECOG 0 là 72%, chức năng gan 92,7% là Child-Pugh A. Phần lớn bệnh nhân (89%) có viêm gan virus B mạn tính và đều được tư vấn điều trị thuốc kháng virus đầy đủ. Trong quá trình điều trị cũng cần nhắc từng ca để đạt được hoại tử hoàn toàn, đồng thời theo dõi sát phát hiện sau 1 tháng những trường hợp nào không đạt yêu cầu triệt căn thì chúng tôi lập kế hoạch điều trị củng cố ngay, các BN cũng rất tuân thủ lịch tái khám để theo dõi bệnh chặt chẽ, phát hiện tái phát. Dong Ho Lee và cộng sự thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 162 BN (trong đó 137 BN Child A và 25 BN Child B, với 182 khối u < 5cm, không quá 3 khối u, được điều trị ĐNCT như là điều trị đầu tiên (firstline treatment), nghiên cứu đánh giá kết quả về sống thêm lâu dài và phân tích đơn biến, đa biến các yếu tố ảnh hưởng. Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ ở thời điểm 5 năm là 14,5% và yếu tố kích thước u là yếu tố nguy cơ lớn nhất với ($RR = 2,13, p = 0,007$). Thời gian theo dõi trung bình $50,3 \pm 19,9$ tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm là 94,4%, 84,1%, và 67,9%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh ở thời điểm 5 năm là 25,9%. Nghiên cứu cũng cho thấy hàm lượng AFP tăng cao trước điều trị, xơ gan tiến triển (Child B), và dấu hiệu của sự xâm lấn TMC là những yếu tố dự báo không tốt đến kết quả sống thêm lâu dài [10]. Shiina và cộng sự năm 2012 thực hiện nghiên cứu đánh giá kết quả sau 10 năm điều trị UBTG bằng ĐNCT, thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm, 7 năm, và 10 năm của 1170 BN là 96,6%, 80,5%, 60,2%, 45,1% và 27,3% [12]. Tỷ lệ tái phát khối u tại chỗ ở thời điểm 5 năm, 10 năm chỉ là 3,2%. Tái phát khối mới, di căn xa ở

thời điểm 5 năm, 10 năm là 74,8% và 80,8%. Các yếu tố kích thước u, số lượng u, giai đoạn xơ gan theo Child-Pugh đều là những yếu tố dự báo về kết quả sống thêm lâu dài. Ở giai đoạn Child-Pugh A hoặc B với 1 khối u < 5cm hoặc 3 khối u < 3cm, thời gian sống thêm sau 5 năm là 63,8%, trong khi đó khi vượt ra ngoài những tiêu chuẩn trên thời gian sống thêm chỉ là 46,4%. Trong phân tích đơn biến 22 yếu tố, có 19 yếu tố ảnh hưởng đến khả năng sống thêm, tiếp tục đưa vào phân tích đa biến, các yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm được ghi nhận là: Giai đoạn Child-Pugh, kích thước u, số lượng u, tuổi, giới, nồng độ AFP-L3, DCP. Các tác giả cũng kết luận ĐNCT là phương pháp điều trị an toàn với khả năng kiểm soát khối u tại chỗ tốt và mang lại kết quả sống thêm lâu dài, có thể chỉ định đây là phương pháp đầu tiên cho UBTG giai đoạn sớm [12], [13], [14].

Một câu hỏi khác đặt ra là liệu có thể so sánh ĐNCT với phẫu thuật? Chỉ định phẫu thuật có thể khác nhau giữa các trung tâm, và chỉ định cho mỗi phương pháp này cũng khác nhau, dù có một số trường hợp có thể phù hợp cho cả hai. Cũng trong nghiên cứu trên của Shiina ở nhóm phù hợp với chỉ định phẫu thuật có 237 BN, trong số này có thể đạt được thời gian sống thêm 5 năm là 75,9%. Với những khối u < 2cm, nhiều nghiên cứu đã chứng minh phẫu thuật không còn là lựa chọn tối ưu nhất khi so với ĐNCT [6]. Livraghi và cộng sự thực hiện ĐNCT cho 218 BN UBTG có 1 khối u duy nhất, $KT < 2\text{cm}$, đánh giá theo 3 tiêu chí để so sánh với phẫu thuật đó là: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn u, các tai biến, biến chứng và thời gian sống thêm sau 5 năm. Sau thời gian theo dõi trung bình 31 tháng, đáp ứng hoàn toàn khối u vẫn là 97,2%, tử vong liên quan đến kỹ thuật 0%, biến chứng nặng 1,8% và sống thêm toàn bộ ở thời điểm 5 năm là 68,5% [11]. Tác giả kết luận so với phẫu thuật, ĐNCT là kỹ thuật ít xâm lấn hơn, tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp hơn, giá thành thấp hơn, nhưng đây là phương pháp hoàn toàn có thể chỉ định như là điều trị đầu tiên, đảm bảo cả về kiểm soát khối u tại chỗ và sống thêm lâu dài. Trong phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng xấu đến

sống thêm lâu dài là tuổi cao, không phù hợp với chỉ định phẫu thuật, tình trạng khối mới xuất hiện. Trong phân tích đa biến yếu tố dự báo độc lập là tình trạng có khối mới xuất hiện sau điều trị.

Với những khối u kích thước lớn hơn thì còn khác nhau nhiều giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Ogihara M và phân tích cộng gộp của Cho YK đã chỉ ra không có sự khác biệt về kết quả sống thêm lâu dài giữa ĐNCT và phẫu thuật. Trong khi đó, 2 nghiên cứu của Vivarelli M và Zhou Y lại cho thấy phẫu thuật có khả năng mang lại lợi ích sống thêm lâu dài hơn so với ĐNCT [13], [14]. Để khẳng định vấn đề này đòi hỏi phải có nhiều nghiên cứu thêm. Một nghiên cứu của Gisele N'Kontchou và cộng sự trên 235 BN với Child A/B: 205/30 điều trị ĐNCT là "firstline", với 307 khối u $\leq 5\text{cm}$, 53 BN có từ 2 khối u trở lên, kích thước trung bình u $29 \pm 10\text{mm}$, thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 5 năm là 40%, sống thêm không tiến triển bệnh là 32%. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm cho nhóm BN có thể phẫu thuật được là 76%. Các yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm toàn bộ là tỉ lệ Prothrombin (HR: 0,97; $p < 0,0001$), nồng độ AFP (HR: 1,015; $p = 0,015$). Kích thước u là yếu tố liên quan đến tái phát tại chỗ nhưng không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh. Tác giả cho biết ngay cả với những khối u tới 5cm, vẫn có thể chỉ định ĐNCT là điều trị triệt căn đầu tiên, đặc biệt là BN có 1 khối u, AFP thấp, và chức năng gan dự trữ còn tốt [4]. Trong nghiên cứu đánh giá kết quả 10 năm ĐNCT trong điều trị UBTG và phân tích các yếu tố ảnh hưởng của Kim YS và cs, tỉ lệ tái phát ở thời điểm 5 năm, 10 năm là 27% và 36,9%, di căn trong gan và ngoài gan là 73,1% và 88,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 5 năm, 10 năm là 59,7% và 32,3%. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng: tuổi cao, chức năng gan Child B, điều trị thuốc kháng virus, và có di căn ngoài gan là các yếu tố tiên lượng xấu đến sống thêm lâu dài [8].

Trong nghiên cứu này chúng tôi đưa vào phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, kết quả là KT u, số khối u, đáp ứng AFP là những yếu tố dự báo cho sự tiến triển

bệnh với p lần lượt là 0,007, 0,04, 0,017, 0,006, 0,0003. Trong phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, nồng độ AFP tăng trước điều trị, nhiều khối u, chức năng gan Child B, tình trạng không đáp ứng AFP và khối u hoại tử không hoàn toàn sau điều trị là những yếu tố tiên lượng xấu đến thời gian sống thêm. Trong phân tích đa biến, KT u, số u và chức năng gan theo Child-Pugh là những yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Số u và đáp ứng AFP là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

Như vậy, dù không thiết kế nhóm chứng để so sánh nhưng những kết quả thu được và phân tích trên đây của chúng tôi đã cho thấy điều trị UBTG bằng ĐNCT là một phương pháp có hiệu quả tốt về kiểm soát khối u tại chỗ cũng như sống thêm lâu dài. Đây cũng có thể là lựa chọn đầu tiên cho UBTG giai đoạn sớm, trên nền gan xơ. Tuy nhiên, kết quả cũng phụ thuộc vào một số yếu tố tiên lượng trước điều trị và cần phải có các nghiên cứu chi tiết, theo dõi trong thời gian dài hơn, ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm để chứng minh hiệu quả của phương pháp này ở nước ta.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 82 bệnh nhân UBTG điều trị bằng phương pháp ĐNCT sử dụng kim điện cực Cool-tip chúng tôi rút ra kết luận như sau:

ĐNCT sử dụng kim điện cực Cool-tip có thể mang lại hiệu quả sống thêm lâu dài cho bệnh nhân UBTG, đặc biệt đối với nhóm có một khối u, kích thước u $< 3\text{cm}$ và chức năng gan còn tốt.

Xác suất sống thêm tích lũy toàn bộ ở thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm, 7 năm lần lượt là: 90,2%, 84,1%, 37,8%, 34,1% và 18,3%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm, 4 năm, 5 năm và 6 năm là 64,6%, 35,3%, 8,5% và 2,4%.

Trong phân tích đa biến, kích thước u, số u và chức năng gan theo Child-Pugh là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến kết quả sống thêm lâu dài. Số u, đáp ứng AFP là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Mai Hồng Bằng (2016) *Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan các phương pháp can thiệp qua da*. Nhà xuất bản Y học, tr. 62, 63, 65
2. Nguyễn Tiến Thịnh (2011) *So sánh hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu đơn thuần và tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần*. Luận án tiến sỹ y học, Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108.
3. GLOBOCAN 2016, cancer fact sheet: Liver cancer incidence and mortality worldwide in 2016, Online publish.
4. Gisele N'Kontchou et al (2009) *Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Long-term Results and Prognostic Factors in 235 Western Patients with Cirrhosis*. Hepatology, Vol 52(5): 2009.
5. Brace CL et al (2006) *Multiple electrode radiofrequency ablation creates confluent areas of necrosis*. Radiology 241(1): 116-124.
6. Peng ZW, Lin XJ et al (2012) *Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or Smaller: A Retrospective Comparative Study*. Radiology 262(3): 1022-1033.
7. Seror O et al (2008) *Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients*. Radiology 248(1): 288-296.
8. Kim YS, Lim HK et al (2013) *Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors*. Journal of Hepatology 58 (1): 89-97.
9. Kudo M (2010) *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Updated review in 2010*. Oncology 78(1): 113-24.
10. Lee DH, Lee JM et al (2013) *radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first line treatment: Long term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis*. Vascular and Intervention Radiology 27(3): 900-909.
11. Livraghi T, Meloni F et al (2008) *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?*. Hepatology 47(1): 82-89.
12. Shiina S, Tateishi R et al (2012) *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors*. Am J Gastroenterol 107(4): 569-577; quiz 578.
13. Vivarelli M, Guglielmi A et al (2004) *Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver*. Ann Surg 240(1): 102-107.
14. Zhou Y, Zhao Y et al (2010) *Meta - analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma*. BMC Gastroenterology 10(78): 1-7.