

Radiofrekvensablation til behandling af levertumorer

Tobias Bastian Ross Clemmesen¹, Michael Patrick Achiam², Christian Ross Pedersen² & Peter Nørgaard Larsen²

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2019;181:VI2180868

Kolorektal cancer (KRC) diagnosticeres årligt hos > 4.000 danskere, og hos op til halvdelen udvikles der metastaser i leveren (LM) [1]. På diagnosetidspunktet for KRC vil 15-20% af patienterne have LM (synkrone), og yderligere 15-20% vil få LM efter resektion af den primære KRC (metakrone) [1]. Hepatocellulært karcinom (HCC) er en primær levercancer, der som oftest forekommer sekundært til levercirrose (70-90%) og på verdensplan er den næsthængste årsag til cancerrelateret død [2]. Incidensen af HCC i Danmark er lavere end globalt, hvilket formentlig skyldes lavere forekomst af viral hepatitis [3].

Standardbehandling af HCC > 3 cm og KRCLM er leverresektion, men kun 10-25% af patienterne er kandidater til dette pga. udbredt metastatisk sygdom, vanskelig anatomisk placering eller komorbiditet [4].

Radiofrekvensablation (RFA) anvendes bl.a. til behandling af små levertumorer (< 3 cm), hos patienter, der er inoperable pga. komorbiditet, i kombination med leverresektion og i sjældne tilfælde som *bridging* til levertransplantation (HCC) [1, 5-8]. Proceduren kan udføres perkutant (ultralydveyledt), laparoskopisk eller som åben kirurgisk procedure. Valg af indgreb fremgår af de nationale retningslinjer, som er udarbejdet af Dansk Lever-galdevejscancer Gruppe [1, 6].

RFA-behandling er i dag en central del af behandlingen af de hyppigst forekommende levertumorer, hvorfor det er relevant, at danske læger har et kendskab hertil. Formålet med denne artikel er at belyse forskellige anvendelser af RFA.

RADIOFREKVENSABLATION GENERELT

RFA udføres ved at føre en eller flere nåleelektroder ind

i tumorvæv, hvor radiobølger (400-480 kHz) varmer tumorvævet op og inducerer koagulationsnekrose. Vekselstrøm passerer fra elektrode til en neutral plade på patienten (monopolær) eller mellem to nåleelektroder (bipolær), og varigheden afgør størrelsen af ablationsnekrosen. Ofte reduceres der temperaturer på 50-100 °C; ved 46-60 °C ses gradvist indsættende irreversibele vævsskader, mens 61-100 °C medfører hurtig koagulation af proteiner og destruktion af organeller og enzymer [5, 9].

Komplet ablation defineres som ablation af hele tumoren med en ablativ marge på minimum 0,5-1 cm til det omkringliggende levervæv [4, 7-9]. Herved forsøges man at sikre nekrose af mikroskopisk neoplasi i det tilstødende levervæv samt korrigere for evt. ablationsusikkerheder [7, 8, 10, 11]. Herefter ablates stikkanalen for at reducere risikoen for *seeding* af tumorceller [5]. Komplet ablation monitoreres ved kontrast-CT eller MR-skanning, der typisk foretages 4-6 uger efter RFA og kontrolleres ofte (efter 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 og 60 måneder) [1, 6, 11, 12]. Inkomplet ablation ses som uregelmæssigt kontrastopladende tumorvæv i ablationsområdet [6, 11].

En udfordring ved RFA er *heat sink*-effekten (HSE), der forekommer, hvis varmeenergien forlader ablationsområdet pga. blodgennemstrømning i nærliggende blodkar (< 5 mm afstand til kar med diameter > 3 mm) [11]. Omfanget af HSE er ikke klarlagt, men det antages, at kort afstand mellem ablationsområdet og større vaskulære strukturer medfører øget risiko for inkomplet ablation [11, 13]. I nogle studier anfægtes det, at HSE har effekt på recidiv [14].

Perkutan radiofrekvensablation

Perkutan RFA er den hyppigst anvendte, mest undersøgte og mindst invasive RFA-teknik [7, 8, 11]. Den udføres ofte i generel anæstesi, og den efterfølgende rekvalvens er væsentlig kortere end efter åben RFA [10]. Operatøren navigerer elektroden under vejledning af: (hyppigt) UL og (sjældent) CT eller MR [9].

I flere randomiserede kliniske studier har man sammenlignet RFA med resektion ved HCC < 3 cm. I et systematisk review af fem studier med 742 patienter med tidligt eller meget tidligt stadium HCC påviste man sammenlignelig et- og treårsoverlevelse ved hhv. RFA

HOVEDBUDSKABER

- Radiofrekvensablation er siden 1990'erne blevet tiltagende anvendt som led i behandling af en række maligne sygdomme inklusive hepatocellulære karcinomer og levermetastaser fra kolorektal cancer.
- I et sparsomt antal studier har man direkte sammenlignet de forskellige teknikker mht. tumorprogression, komplikationer, dødelighed og overlevelse.
- Mange variable som histopatologi, placering, størrelse og antal af tumorer, komorbiditet hos patienterne, procedurerelateret ekspertise, vaskulær okklusion m.m. har indflydelse på udfaldet og gør det svært at opstille sammenlignende studier.

og resektion [15]. RFA gav færre komplikationer og kortere hospitalisering, men også øget risiko for lokalrecidiv [15].

I et systematisk review undersøgte man de prognostiske faktorer for UL-vejledt perkutan RFA af små (< 3 cm) KRCLM [4]. Et og tre år efter RFA var overlevelsen hhv. 95% og 58% (median: 23 måneder). I studiet konkluderede man, at perkutan RFA i kombination med kemoterapi ved LM < 3 cm måske kan matche overlevelsen efter kirurgisk resektion (43-67% efter tre år) [4]. I et igangværende randomiseret klinisk studie undersøges effekten af RFA over for resektion hos patienter med mindst én KRCLM < 3 cm [16].

Direkte sammenligning af åben og perkutan RFA er vanskelig, bl.a. pga. forskel i selektionen af patienter. En del af de patienter, der indstilles til perkutan RFA, vil have komorbiditet og leverpåvirkning, der ikke tillader større eksplorativ laparotomi, hvorfor der iht. operabilitetsvurdering vælges det mindst invasive.

Åben og laparoskopisk radiofrekvensablation

Åben RFA vil inkludere både en del patienter, som får foretaget større kirurgi i kombination med RFA, og en del, der får lavet åben RFA pga. vanskelig perkutan adgang f.eks. ved overfladisk placering af tumoren [10, 12, 17-19] eller for at beskytte tætliggende organer, f.eks. tyktarmen, galdeblæren og mavesækken [1, 6, 20]. Åben og laparoskopisk RFA giver bedre visualisering af leveren end perkutan RFA, mulighed for mobilisering af tilstødende væv og muliggør perioperativ Pringles manøvre (afklemning af l. hepatoduodenale), der bremser det arterielle og portale flow gennem leveren og reducerer HSE [5]. I et studie skrev forfatterne, at den intrahepatiske blodgennemstrømning kunne reduceres med op til 40% ved laparoskopi (12 mm Hg pneumoperitoneum) [21].

Derudover muliggøres fordelagtig intraoperativ UL-skanning [7, 8] – f.eks. er der beskrevet detektion af op til 30% flere tumorer end ved præoperativ UL [11].

TUMORKONTROL

Det er svært at opstille kriterier for systematisk sammenligning af forskellige RFA-teknikker, da faktorer som histopatologi, placering, størrelse og antal af tumorer, komorbiditet, operatørekspertise, vaskulær okklusion/Pringles manøvre, followup m.m. varierer meget i forskellige studier [1, 6-8, 10-12, 17-19, 22-28].

I en metaanalyse af 95 serier med 5.224 RFA-behandlede levertumorer i perioden 1990-2004 undersøgte man lokalrecidiv efter RFA [11]. Perkutan RFA blev anvendt hyppigst (68%), dernæst åben RFA (20%) og laparoskopisk RFA (12%). Den samlede lokalrecidivrate efter 6-12 måneder var for HCC 14,9% og for LM 14,7%. Der var signifikant lavere lokalrecidiv ved åben og laparoskopisk teknik end ved perkutan teknik

($p < 0,001$) [11] (Tabel 1). I studiet angav man desuden, at lokalrecidiv efter RFA varierede fra 2% til 60% [11]. I en multivariat analyse var der signifikant lavere recidivrate ved åben og laparoskopisk teknik end ved perkutan teknik samt ved tumorstørrelse < 3 cm end ved tumorstørrelse > 3 cm [11]. Studiets konklusion var, at åben eller laparoskopisk teknik kan prioriteres pga. bedre recidivkontrol på trods af øget risiko (især ved åben teknik) for komplikationer og længere hospitalisering. I andre studier har man også påvist lavere lokalrecidiv ved åben og laparoskopisk teknik end ved perkutan teknik (13-15,8% vs. 21,2-58,8%) [12, 18]. I en multivariatanalyse af faktorer, der korrelerer til inkomplet ablation, fandt man i det ene studie perkutan teknik ($p = 0,0001$) og tumorstørrelse > 3 cm ($p = 0,004$) [12].

I et retrospektivt studie af 102 patienter, der havde KRCLM og var blevet behandlet med åben ($n = 31$) og perkutan RFA ($n = 71$), fandt man signifikant lavere lokalrecidivrate ved åben RFA (3,2% vs. 33,8%, $p =$

 TABEL 1

Univariat analyse af prognostiske faktorer for recidiv. Rekonstrueret efter [11].

Faktor	Recidivrate, %	Ablationer, n	Recidiver, n	p-værdi
<i>Tumordiameter</i>				< 0,001
> 5 cm	58,1	31	18	
3-5 cm	24,5	106	26	
< 3 cm	14,1	1.680	237	
<i>Tumortype</i>				< 0,001
HCC	14,9	2.369	352	
KRCLM	14,7	763	112	
Øvrige ^a	8,2	1.473	121	
<i>Teknik</i>				< 0,001
Perkutan	16,4	3.002	493	
Åben	4,4	907	40	
Laparoskopisk	5,8	515	30	
<i>Ablativ marv</i>				< 0,001
0 cm	14,5	3.293	478	
0,5 cm	16,4	440	72	
1 cm	6,5	1.491	97	
<i>Tumorlokalisering</i>				< 0,001
Subkapsulær	61,5	13	8	
Nonsubkapsulær	15,8	57	9	
<i>Operatørens erfaring</i>				< 0,001
< 20 tumorer	17,7	249	44	
21-50 tumorer	15,9	904	144	
51-100 tumorer	13,8	976	135	
> 100 tumorer	9,6	2.366	227	
<i>Vaskulær okklusion</i>				0,038
Uden	12,8	4.265	547	
Med	9,3	428	40	

a) uspecificerede metastaser, neuroendokrine metastaser og metastaser fra mammacancer.

HCC = hepatocellulært karcinom; KRCLM = kolorektalcancer med metastaser til leveren.

Radiofrekvens-ablation under laparotomi.



0,001), men ingen forskel vedr. komplet ablation, ekstrahepatisk recidiv og overlevelse [24].

Et studie [17] viste ens resultater for komplet ablation for perkutan og åben RFA ved HCC < 3 cm. Åben RFA var forbundet med længere postoperativ indlæggelse ($p = 0,001$) og flere komplikationer ($p = 0,001$). Ved HCC 3-5 cm fandt man i studiet bedre et- og treårsoverlevelse ved åben RFA (92% og 68% vs. 81% og 42%, $p = 0,03$) [17].

Flere studier viser, at åben og laparoskopisk RFA kan anvendes i kombination med resektion ved udbredt sygdom [10-12, 17-19].

KOMPLIKATIONER

RFA er en procedure med lav risiko for alvorlige komplikationer [20, 25]. I nogle studier inddeler man komplikationerne i svære og lette, hvor svære defineres ud fra behovet for intervention og er forbundet med øget morbiditet, mortalitet, forlænget rekonevalescens og hyppigere behov for blodtransfusion [20]. Svære komplikationer efter RFA blev rapporteret i 2-5,7% af tilfældene, og procedurerelateret mortalitet i < 1% [20]. I et retrospektivt studie analyserede man komplikationer efter RFA af 16.346 tumorer hos 13.283 patienter [25]. Hos 579 af disse patienter (3,5%) udvikledes der kom-

plikationer, hvoraf de hyppigste var lever-galdevejskader (1,7%), blødninger (0,5%) og ekstrahepatiske skader (0,7%). De meget varierende komplikationsrater relateres i flere studier til forskelle i patientmateriale, operatørerexpertise og vanskelig placering af elektrode.

I et retrospektivt studie af 233 patienter, som var blevet behandlet med RFA (75% HCC og 25% LM), ved forskellige teknikker (perkutan 58%, laparoskopisk 9% og åben 32%) [10], fandt man ingen signifikant forskel i recidivrate, komplet ablation eller et-, to-, tre- og femårsoverlevelse. I dette studie blev der ikke udført Pringles manøvre ved åben teknik, hvilket kan have påvirket resultatet. Der var signifikant længere postoperativ indlæggelse efter åben RFA end efter perkutan RFA (median seks vs. to dage, $p < 0,001$) og en øget forekomst af procedurerelaterede komplikationer. Åben RFA blev udført i kombination med konkomitant operation (kolecystektomi eller hepatektomi). Komplikationsprofilen ved åben teknik kunne derfor ikke udelukkende relateres til RFA, men måtte konkluderes at være følger af kombinationen af RFA og konkomitant operation. Endvidere havde en større andel af patienterne i gruppen med åben RFA end i gruppen, hvor der var foretaget perkutan RFA, multiple intrahepatiske tumorer (25% vs. 7%).

Et andet studie viste [26], at åben RFA var forbundet med signifikant flere svære komplikationer (29% vs. 13%, $p = 0,03$) end perkutan og laparoskopisk RFA, og dertil øget peroperativ mortalitet [26].

I et nyere studie af 655 RFA af primære leveromorer undersøgte man postoperative udfald ved åben og laparoskopisk RFA og påviste signifikant lavere mortalitet og færre komplikationer ved laparoskopisk RFA (Tabel 2) [27]. I andre studier fandt man ligeledes kortere hospitalisering (4-6 vs. 8-14 dage, $p < 0,05$) ved laparoskopisk RFA, og ingen signifikant forskel på lokalrecidiv ift. åben RFA [19, 28].

PERSPEKTIVERING

Ud over RFA findes der andre ablationsmodaliteter, herunder mikrobølgeablation (MWA), *irreversible electroporation* (IRE) og stereotaktisk strålebehandling (Tabel 3) [29, 30]. MWA anvendes i stigende grad som ligeværdigt alternativ til RFA på de samme indikationer i den kliniske hverdag, bl.a. pga. kortere proceduretid og muligvis mindre HSE. Dokumentationen for MWA er dog endnu ikke så betydelig som for RFA. IRE og stereotaktisk strålebehandling anvendes kun hos stærkt selekterede patienter, hvor RFA og MWA ikke er mulig.

KONKLUSION

Det er vanskeligt at opstille kriterier, så man direkte kan sammenligne perkutan, laparoskopisk og åben RFA. RFA er en sikker og effektiv procedure ved lever-

TABEL 2

Univariat analyse af udfald efter laparoskopisk hhv. åben radiofrekvensablation. Rekonstrueret efter [27].

Postoperative resultater	Total (N = 655)	Laparoskopisk (n = 478 (73,0%))	Åben (n = 177 (27,0%))	p-værdi
Proceduretid, min (95% KI)	122 (87-166)	112 (84-151)	152 (111-210)	< 0,001
Postoperativ indlæggelse, dage (95% KI)	2 (1-5)	2 (1-3)	5 (3-7)	< 0,001
Lette komplikationer, n (%)	21 (3,2)	11 (2,3)	10 (5,7)	0,031
Svære komplikationer, n (%)	50 (7,6)	20 (4,2)	30 (17,0)	< 0,001
Mortalitet efter 30 dage, n (%)	18 (2,8)	9 (1,9)	9 (5,1)	0,026

KI = konfidensinterval.

TABEL 3

Øvrige ablationsmodaliteter til behandling af maligne lever tumorer [29, 30].

Modalitet	Skademekanisme	I forhold til RFA
Radiofrekvensablation	Hypertermisk ablation Radiobølger på 400-480 kHz medfører hypertermi på 50-100 °C og inducerer koagulationsnekrose	-
Mikrobølgeablation	Hypertermisk ablation Propagerende elektromagnetisk energiasætning vha. mikrobølger på 300 MHz-300 GHz medfører vibrationer i polære molekyler, der resulterer i frictionsvarme og vævsnekrose	Hurtigere opvarmning end RFA og mindre procedurerelateret smerte hos patienten Kan formentlig anvendes ved større metastatiske læsioner på op til 6 cm MWA er varmebasert og <i>heat sink</i> -effekten er muligvis mindre end ved RFA
Irreversible electroporation	Højspændingsablation Ændringer i transmembranpotentialet, og irreversibel poredannelse i cellemembran med ophør af cellens homostatiske og osmotiske funktion	Rammer cellemembraner men påvirker ikke ekstracellulærmiljøet Kan være egnet ved tumorer placeret tæt på kar eller galdeveje Bliver ikke påvirket af <i>heat sink</i> -effekten
Stereotaktisk strålebehandling	Stråleskade Højdosirøntgenstråling på 6-30 Gy leveres i 1-5 fraktioner	Kræver højtspecialiseret udstyr og operatør og særlig opmærksomhed og nøjagtighed for at undgå beskadigelse af tilstødende væv

MWA = mikrobølgeablation; RFA = radiofrekvensablation.

tumorer < 3 cm. I de nyligt reviderede danske guidelinnes konkluderes det, at førstevalgsbehandling af HCC < 3 cm er perkutan RFA eller MWA. Heraf er RFA bedst undersøgt, hvor et- og treårsoverlevelsen er sammenlignelig med overlevelsen ved resektion, samtidig med at den postoperative hospitalisering og komplikationsprofil er bedre. Ved KRCLM < 3 cm kan RFA anvendes, men forholdene er uklare og afhængige af en samlet vurdering af patienten. Ved tumorer > 3 cm falder effektiviteten af RFA i takt med stigende tumordiameter. Heterogeniteten i den eksisterende litteratur og det sparsomme antal studier gør det svært at formulere klare konklusioner. En anden begrænsning er, at der ikke tages højde for variationer i ablationstid, temperatur og elektrodevalg. Åben og laparoskopisk RFA tyder på at være forbundet med lavere lokal recidivrate end perkutan RFA. Åben RFA er korreleret til flere komplikationer og længere hospitalisering end laparoskopisk og perkutan RFA. Ablationsmodaliteter generelt er en central del af behandlingen af lever tumorer, og der er behov for yderligere undersøgelser for at kunne klargøre optimal metode og anvendelse.

SUMMARY

Tobias Bastian Ross Clemmesen, Michael Patrick Achiam2, Christian Ross Pedersen & Peter Nørgaard Larsen:
Radiofrequency ablation for liver tumour treatment
Ugeskr Læger 2019;181:V12180868

This review presents the status of the use of radiofrequency ablation (RFA) of liver tumours. RFA is used in the treatment of hepatocellular carcinomas and colorectal liver metastases among others. The procedure can be done using percutaneous, laparoscopic and open surgical approaches. Many variables affect the outcome, and the comparison is difficult to conduct. Percutaneous RFA is less

invasive, whereas better control of local recurrence and complete ablation may be achieved by open surgical RFA and laparoscopic RFA. However, open surgical RFA is associated with more complications and longer post-procedural hospitalisation than laparoscopic RFA and percutaneous RFA.

KORRESPONDANCE: Tobias Bastian Ross Clemmesen.

E-MAIL: Tobiasrossc@gmail.com

ANTAGET: 14. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. september 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kliniske retningslinjer for behandling af kolo-rektale levermetastaser (KRLM), 2011. <http://www.gicancer.dk/Content/Files/Dokumenter/DL-GCG/Kliniske%20retningslinier%20for%20behandling%20af%20Kolo-Rektale%20levermetastaser.pdf> (27. maj 2019).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-E386.
3. Jepsen P, Vilstrø H, Tarone RE et al. Incidence rates of hepatocellular carcinoma in the U.S. and Denmark: recent trends. Int J Cancer Hoboken; 2007;121:1624-6.
4. Klubien J, Kohl AP, Nolsøe CP et al. Prognostic factors after ultrasound-guided percutaneous ablation of colorectal liver metastases: a systematic review. Australas J Ultrasound Med 2018;21:87-95.
5. Shah DR. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. World J Gastrointest Oncol 2013;5:71-80.
6. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC). Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe, 2010:1-52.
7. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. Int J Hepatol 2011;2011:104685.
8. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. Gut Liver 2013;7:1-6.
9. McDermott S, Gervais DA. Radiofrequency ablation of liver tumors. Semin Intervent Radiol 2013;30:49-55.
10. Wong J, Lee KF, Yu SCH et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumours: the long-term results. HPB (Oxford) 2013;15:595-601.
11. Mulier S, Ni Y, Jamart J et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg 2005;242:158-71.
12. Ayav A, Germain A, Marchal F et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. Am J Surg 2010;200:435.
13. Lin ZY, Li GL, Chen J et al. Effect of heat sink on the recurrence of small

- malignant hepatic tumors after radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther* 2016;12:153-8.
14. Lai ZC, Liang J, Chen L et al. Do hepatocellular carcinomas located in subcapsular space or in proximity to vessels increase the rate of local tumor progression? *Life Sci* 2018;207:381-5.
 15. Xu XL, Liu X, Liang M et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Radiology* 2018;287:461-72.
 16. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH et al. Colorectal liver metastases : surgery versus thermal ablation (COLLISION) – a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018;18:821.
 17. Khan MR, Poor RTP, Ng KK et al. Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2007;142:1136-43.
 18. Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P et al. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg* 2009;33:804-11.
 19. Topal B, Hompes D, Aerts R et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs. open radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:603-7.
 20. Fonseca AZ, Santin S, Gomes LGL et al. Complications of radiofrequency ablation of hepatic tumors: frequency and risk factors. *World J Hepatol* 2014;6:107-13.
 21. Smith MK, Mutter D, Forbes LE et al. The physiologic effect of the pneumoperitoneum on radiofrequency ablation. *Surg Endosc* 2004;18:35-8.
 22. Padma S, Martinie JB, Iannitti DA. Liver tumor ablation: percutaneous and open approaches. *J Surg Oncol* 2009;100:619-34.
 23. Evrard S, Rivoire M, Arnaud JP et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *Br J Surg* 2012;99:558-65.
 24. Skipworth J, Hadjitsotis C, Spoleitini G et al. A comparison of open and percutaneous radiofrequency ablation strategies for the management of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2016;18:e724-e725.
 25. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: an analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res* 2012;42:1058-64.
 26. Wertenbroek M, Sieders E, De Jong K. A single center comparative study of open and minimal invasive radiofrequency ablation of liver tumours. *HPB (Oxford)* 2016;18:e716.
 27. Berger NG, Herren JL, Liu C et al. Ablation approach for primary liver tumors: peri-operative outcomes. *J Surg Oncol* 2018;117:1493-9.
 28. Chun K, Choi H, Song I. Comparative analysis of laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *HPB (Oxford)* 2016;18:e254.
 29. Vroomen LGPH, Petre EN, Cornelis FH et al. Irreversible electroporation and thermal ablation of tumors in the liver, lung, kidney and bone: what are the differences ? *Diagn Interv Imaging* 2017;98:609-17.
 30. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078-101.